Aus der Neurochirurgisch-Neurologischen Klinik und
Poliklinik des Klinikums Steglitz
der Freien Universität Berlin.
Abteilung für Neurochirurgie.
Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. Mario Brock.

KOMPLIKATIONEN DER CHEMONUKLEOLYSE IN DEUTSCHLAND

Inaugural Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von:
Lucia Zamorano
aus
Santiago/Chile

1985

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549620_0009

Aus der Neurochirurgisch-Neurologischen Klinik und
Poliklinik des Klinikums Steglitz der Freien
Universität Berlin. Abteilung für Neurochirurgie.
Abteilungsleiter: Prof. Dr. Med. Mario Brock.

KOMPLIKATIONEN DER CHEMONUKLEOLYSE IN DEUTSCHLAND.

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin.

vorgelegt von
Lucia Zamorano
aus
Santiago/Chile

Referent: Prof. Dr. med. Mario Brock

Korreferent: Prof. Dr. med. Basilius Bingas

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fachbereiche der Freien Universität Berlin

promoviert am 30.12.1985

Diese Arbeit ist meinen Eltern gewidmet.

INHALTVERZEICHNIS

1. EINLEITUNG. 3
1.1 GESCHICHTLICHES. 6
1.2 EIGENSCHAFTEN DES CHYMOPAPAINS 7
1.3 INDIKATION UND KONTRAINDIKATION. 10
1.4 DURCHFUHRUNG DER CHEMONUKLEOLYSE 11
1.4.1 INJEKTIONSTECHNIK. 13
1.4.2 DIE DRUCK/VOLUMEN-TESTUNG. 21
1.5 POSTOPERATIVER VERLAUF UND ERGEBNISSE. 25
1.6 NEBENWIRKUNGEN UND KOMPLIKATIONEN. 29
1.6.1 ALLERGISCH BEDINGTE KOMPLIKATIONEN 29
1.6.1.1 Sofortreaktionen 29
1.6.1.2 Spatreaktionen 30
1.6.2 TECHNISCH BEDINGTE KOMPLIKATIONEN. 30
1.6.2.1 Neurologische Komplikationen 30
1.6.2.2 Entzündliche Komplikationen. 31
1.6.3 UNSPEZIFISCHE KOMPLIKATIONEN 31
2. MATERIAL UND METHODIK 32
3. ERGEBNISSE. 33
3.1 RUCKLAUF DER FRAGEBOGEN. 33
3.2 BESCHREIBUNG DER ERGEBNISSE. 39
3.3 ANALYSE DER ERGEBNISSE 49
3.3.1 Anzahl der injizierten Ebenen. 49
3.3.2 Allergietestung. 51
3.3.3 Prämedikation. 52
3.3.4 Anasthesie 53
3.3.5 Komplikationen 54
3.3.6 Verhutung der Komplikationen 56
4. BESPRECHUNG 66
4.1 ALLERGISCH BEDINGTE KOMPLIKATIONEN 68
4.1.1 Anaphylaktische Reaktionen 68
4.1.1.1 Auswahl der Patienten. 71

4.1.1.2 Allergietestung. 71
4.1.1.3 Prämedikation. 72
4.1.1.4 Art der Anästhesie 74
4.1.2 Angioneurotisches Ödem 76
4.1.3 Hautrötung und Urtikaria 77
4.1.4 Spätreaktion 77
4.2 TECHNISCH BEDINGTE KOMPLIKATIONEN. 78
4.2.1 Neurologische Komplikationen 78
4.2.2 Retroperitoneale Haematom. 81
4.2.3 Discitis 81
4.2.4 Epiduraler/paravertebraler Abszess 83
4.3 UNSPEZIFISCHE KOMPLIKATIONEN 83
5. SCHLUßBEMERKUNGEN 85
6. ZUSAMMENFASSUNG 87
7. LITERATURVERZEICHNIS. 89
8. DANKSAGUNG. 110
9. LEBENSLAUF. 111

1. EINLEITUNG

Nach der Freigabe des Chymopapains zur lumbalen Chemonukleolyse durch die Food and Drug Administration (FDA) wurde in den Vereinigten Staaten von Nordamerika in einer kurzen Zeitspanne und über das gesamte Territorium verbreitet eine große Anzahl von ein- bis dreitagigen "Trainingskursen" abgehalten, bei denen jeweils bis zu hunderten von Teilnehmern in die Methodik der Chemonukleolyse "eingeweiht" wurden. Dies führte erwartungsgemäß zu einem explosionartigen Anstieg der Anzahl von Chemonukleolysen und -wie von Vielen befürchtet- zu einer alarmierenden und überproportionalen Zunahme der Komplikationen, darunter mehrere Todesfälle (als Beispiel sei ein Todesfall nach 6-stündigem erfolglosen Versuch den Zwischenwirbelraum zu punktieren, angeführt). Aber auch schwere, nicht tödliche Komplikationen traten auf, unter anderen Querschnittsmyelytiden durch cumulative Injektion von Kontrastmittel und Enzym in die Liquorräume (was die Unfähigkeit bezeugt, eine -durch falsche Lage der Nadel in den Liquorräumen zustandegekommene- Myelographie von einer -geplannten- Discographie zu unterscheiden!).

Im Gegensatz zum agressiven und marktorientierten Vertrieb in den USA, haben sich diejenigen Firmen, die in Deutschland das Chymopapain vertreiben, in Fast allen Fällen primär durch ethische Gesichtspunkte patientenorientiert verhalten und das Enzym nur denjenigen Ärzten zugänglich gemacht die

1. persönliche Erfahrungen bei der offenen operativen Behandlung des lumbalen Bandscheibenvorfalles hatten;

2. die Methode nur an einem auch für die offene operative

Behandlung des lumbalen Bandscheibenvorfalls ausgerusteten Krankenhauses anwenden wurden, und

3. an einem Einweisungstraining in Gruppen von maximal 3 Arzten unter Durchfuhrung von mindestens einer Chemonukleolyse in Operationssaal teilnahmen. (Samtliche im Rahmen dieser Studie befragten Kollegen nahmen an einem Chemonukleolyse-Training an der Neurochirurgischen Klinik im Universitatsklinikum Steglitz teil).

Es lag daher nahe, einen Vergleich anzustellen zwischen der Komplikationshaufigkeit der Chemonukleolyse in den USA und in der Bundesrepublik Deutschland mit dem Ziel, herauszufinden, ob dank der "restriktiven" Vermarktungsmethodik in Deutschland, die Komplikationsrate geringer gehalten werden konnte als in den USA. Dabei ist zwischen den allergischen und den technisch bedingten Komplikationen zu unterscheiden, da vorallendingen letztere auf unzulangliche Indikationsstellung und/oder Methodik zuruckzufuhren sein durften.

Für die vorliegende Analyse wurden die Komplikationen der Chemonukleolyse in folgende Gruppen unterteilt:

1. **Allergisch bedingte Komplikationen**, die von Hautrotung und Urtikaria bis zu schweren anaphylaktischen Reaktionen mit todlichem Ausgang reichen.

2. **Technisch bedingte Komplikationen**, d. h. solche, die durch eine fehlerhafte Punktionstechnik und/oder durch ektopische Enzyminjektion hervorgerufen werden. Hierbei handelt es sich meistens um epidurale, subarachnoidale oder intrazerebrale Blutungen und Querschnittslahmungen. Zu den technisch bedingten Komplika-

tionen gehören auch die Entzündlichen, vornehmlich die Discitis, der epidurale Abszess, die Arachnitis und die Meningitis.

3. **Unspezifische Komplikationen**, die nicht unmittelbar mit der Chemonukleolyse als solche in Verbindung stehen, wie Z. B. Trombophlebitis, Herzinfarkt, Pneumonie, Cystitis, usw.

Ziel der vorliegenden Arbeit ist,

1. die Häufigkeit von Komplikationen der Chemonucleolyse in Deutschland festzustellen,

2. ihre Art und Häufigkeit zu analysieren,

3. ein Vergleich mit Komplikationsart und -häufigkeit in den USA vorzunehmen, und

4. Möglichkeiten zur Verhütung dieser Komplikationen zu untersuchen.

1.1 GESCHICHTLICHES

Die Ureinwohner Polynesiens wußten, daß sie ihre Fleischgerichte zarter machen konnten, wenn sie sie mit Blattern der tropischen Papaya-Frucht (Carica papaya) kochten. Die Isolierung des proteolytischen Enzyms Chymopapain aus dieser Frucht gelang erstmals JANSEN in 1941. THOMAS untersuchte erstmals experimentell die biologischen Wirkungen des Chymopapains in 1956. Er stellte fest, daß die intravenose Applikation dieses Enzyms beim Kaninchen zum "Umklappen" der Ohren fuhrt (THOMAS 1956). Histologische Untersuchungen des in seiner Konsintenz erheblich verminderten Ohrknorpels der Versuchtiere ließen erkennen, daß das Chymopapain die Grundsubstanz des Knorpels weitgehend auflost. Die Einspritzung großerer Dosen fuhrt zum Erstikkungstod der Versuchstiere durch Kollaps der Trachealringe. Die Wirkung des Chymopapains ist reversibel (die Kaninchenohren richten sich nach wenigen Tagen wieder auf).

Nach Bekanntwerden der Wirkung des Chymopapains wurden therapeutische Anwendungsgebiete fur dieses Enzym gesucht. SMITH (1964) verwendete es als erster mit Erfolg zur enzymatischen Auflosung des Nucleus pulposus bei der Therapie des lumbalen Bandscheibenvorfalls (SMITH 1964). Bereits 1974 waren mehr als 10.000 Patienten mit der Chemonukleolyse behandelt worden (MACNAB 1971, SCHOEDINGER 1971, PARKINSON 1973, ONOFRIO 1975). Insgesamt durften bislang weltweit mehr als 150.000 Patienten der intradiskalen Chymopapain-Injektion unterzogen worden sein (NORDBY 1985). Bei sorgfaltiger Patientenselektion, Indikationsstellung und Punktionstechnik liegt die Erfolgsrate der Chemonukleolyse zwischen 60 (SCHWETSCHENAU 1976) und 91% (JAVID 1983).

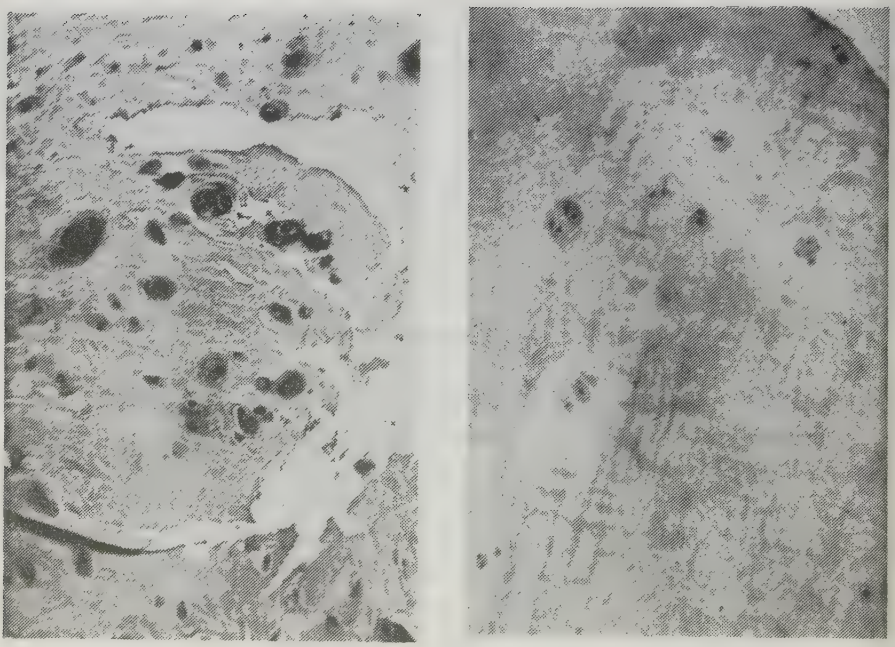
Nach angfanglichem Zogern (u. a. hervorgerufen durch eine anfechtbare Doppelblindstudie) (JAVID 1983, NORDBY 1985) hat

die Food and Drug Administration (FDA) Ende 1983 dieses Enzym offiziel zur Behandlung des lumbalen Bandscheibenvorfalls zugelassen. Die Zulassung durch das Bundesgesundheitsamt der Bundesrepublik Deutschland ist im Mai 1984 erfolgt, die Chemonukleolyse wurde jedoch schon vorher (Probephase) an einigen Deutschen Kliniken angewendet.

1.2 EIGENSCHAFTEN DES CHYMOPAPAINS

Das Chymopapain spaltet nach intradiskaler Applikation die Proteinbindungen der sauren Mukopolysaccharide des Nucleus pulposus (SMITH 1963, STERN 1967). Durch den Abbau der Chondromucoproteine wird der intradiskale osmotische Druck gesenkt (GESLER 1969). Dadurch nimmt das Wasserbindungsvermögen und somit auch der Quellungszustand des Nucleus pulposus ab, der intradiskale Druck fällt und die Wurzelkompression geht zurück (STERN 1969). Umgebende, kollagenhaltige Gewebsstrukturen wie der Anulus fibrosus, das vordere und das hintere Langsband, die Duramater, das epidurale Fettgewebe und die epiduralen Gefaßwande bleiben intakt (GESLER 1969, EINARSON 1984).

Der Nucleus pulposus von Patienten,die nach einer erfolglosen Chemonukleolyse operiert wurden, zeigt eine weiche, halbflüssige Konsistenz, mit deutlichem Verlust der basophilen (PAS-positiven) Bestandteile (ROGGENDORF et al 1984). **(Abbildungen 1 und 2).**

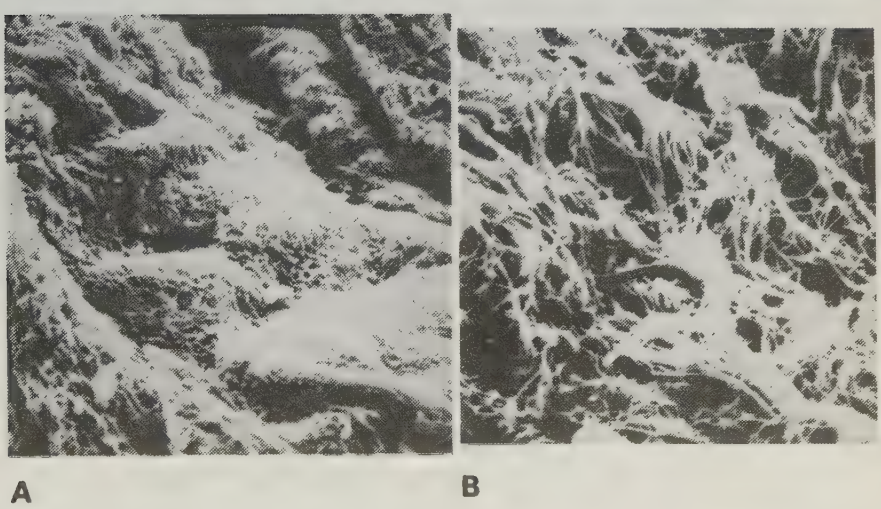


A B

Abbildung 1:

(A) Operativ gewonnenes Bandscheibengewebe eines Patienten, der nicht zuvor einer Chemonukleolyse unterzogen wurde. Kollagenfassern mit zystischen Veranderungen und gesteigerter Anzahl von Chondrozyten. Starke basophile Reaktion (H-E x105).

(B) Operativ gewonnenes Bandscheibengewebe nach erfolgloser Behandlung mit Chymopapin. Sehr geringe basophile Reaktion (H-E x100).



A B

Abbildung 2:
(A) Die rasterelektronenmikroskopische Aufnahme einer nicht mit Chymopapain vorbehandelten Bandscheibe zeigt Kollagenfasern mit Grundsubstanz vermischt (x4880).
(B) Nach Behandlung mit Chymopapain verbleibt nur ein dichtes Kollagenfasernetz (x4880).

1.3 INDIKATION UND KONTRAINDIKATION

Der Erfolg der Chemonukleolyse hangt in hohem Maße von der sorgfältigen Patientenauswahl ab. Die Erfahrung hat gezeigt, daß die Chemonukleolyse bei denjenigen Patienten indiziert ist, die früher primar einer "offenen" Operation unterzogen worden waren. Die klinische Symptomatik muß mit den Befunden der Rontgenaufnahmen und/oder der Myelographie und/oder der Computertomographie und/oder Kernspintomographie und/oder Diskographie übereinstimmen. Folgende Kriterien sollten erfüllt sein (modifiziert nach McCULLOCH 1977, MACNAB 1973, PARKINSON 1973):

a. Zeichen radikulärer Irritation oder Kompression (Kribbelparasthesie, Hypasthesie, Hypalgesie, leichte bis mittelschwere Parese, Reflexdifferenzen);

b. Ischialgie, die starker ist als Lumbalgien (Mc CULLOCH 1980);

c. positives Laseguesches Zeichen (BROWN 1983);

d. ein zum klinischen Symptomenkomplex passender Befund bei der spinalen Computertomographie und/oder bei der lumbalen Myelographie (JAVID 1983);

e. mehrwöchige erfolglose konservative Therapie (Mc CULLOCH 1980);

f. Veranderungen des intradiskalen Druck-Volumen-Verhältnisses (BROCK 1984) im Sinne einer erhohten Bandscheibennachgiebigkeit;

g. bei gegebener Indikation, diskographischer Nachweis einer Bandscheibendegeneration (BROCK 1984).

Kontraindikationen für die Chemonukleolyse sind unter anderen ein freier Sequester (BROWN 1983, SUTTON 1983), die Spinalkanalstenose, ein enger Rezessus lateralis (Mc CULLOCH 1977, McCULLOCH 1980), segmentale Instabilität der Wirbelsäule und Spondylolysthesis (Mc CULLOCH 1977). Patienten mit psychogenen Schmerzen und solche, die nach einem finanziellen Ausgleich von dritter Seite trachten, sollten ebenfalls ausgeschloßen werden. (JAVID 1980, APFELBACH 1975, McCULLOCH 1977).

Kontraindikationen für die Chemonukleolyse sind ferner schwere oder rasch progrediente neurologische Ausfälle, das Cauda-equina Syndrom (KHALIFA 1983), der Verdacht auf Papaya-Allergie (MAYER 1985, SUTTON 1983), der Verdacht auf spinalen Tumor, entzündliche Erkrankungen der Lendenwirbelsäule (McCULLOCH 1983), schwere Allgemeinerkrankungen und Schwangerschaft. Eine relative Kontraindikation besteht bei vorangegangener lumbaler Bandscheibenoperation (APFELBACH 1975, DAY 1974, JAVID 1980, SUTTON 1983).

1.4 DURCHFÜHRUNG DER CHEMONUKLEOLYSE

Die Chemonukleolyse kann in Lokalanasthesie oder in Intubationsnarkose durchgeführt werden. Gründe, die Intubationsnarkose zu bevorzugen, sind die geringe subjektive Belastung des Patienten und die leichtere Behandlung eventueller Unverträglichkeitsreaktionen (MOSS 1984, McCULLOCH 1980). Gründe, die Lokalanasthesie zu bevorzugen ist die Beobachtung, daß die Anaphylaxierate bei Anwendung der Lokalanasthesie niedriger liegt als bei Allgemeinnarkose (SPENCER 1983, AGRE 1984), daß ein bessere Kontakt zwischen Arzt und Patient während der Behandlung besteht und daß Stichverletzungen spinaler Nervenwurzeln in der Praxis völlig ausge-

schlossen sind.

Da die anfänglichen klinischen Prüfungen gezeigt haben, daß eine anaphylaktische Reaktion bei circa 1-1,5% der Patienten vorkommt (RAJAGOPULAN 1974, SUSSMAN 1975, DI MAIO 1976, McCULLOCH 1981, TSAY 1984, SIMMONS 1984), wurden verschiedene Maßnahmen vorgeschlagen um die Morbiditat und Mortalitat, die mit diesen Nebenreaktionen bei der praktischen Durchführung der Chemonukleolyse verbunden sind, zu senken:

1. Durchführung der Chemonukleolyse in Lokalanasthesie (SPENCER 1983, AGRE 1984).

2. Prämedikation der Patienten.
   Untersuchungen an 30.000 Patienten haben gezeigt, daß die prophylaktische Gabe von H1 und H2 Antagonisten zwar die Anaphylaxierate nicht beeinträchtigt aber die damit verbundene Mortalitat drastisch reduziert (LEVI 1982, AGRE 1984, SIMMONS 1984, MOSS 1984).

3. Identifizierung und Ausschluß von Patienten die gegen Chymopapain allergisch sind (GRAMMER 1984).

4. Verbesserte Erkennung und Behandlung anaphylaktischer Reaktionen (BERNSTEIN 1983, BRUNO 1984).

1.4.1 INJEKTIONSTECHNIK

Der posterolaterale Zugang ist der sicherste und einfachste Weg zum Discus intervertebralis **(Abbildung 3)**. Dies ist entscheidend um die Punktion eines spinalen Nerven und das Eindringen der Nadel in den Subarachnoidalraum zu vermeiden (BROWN 1983, McCULLOCH 1983, AGRE 1984).

Der Patient wird auf der linken Seite gelagert **(Abbildung 3)**, die Beine leicht angezogen, um die lumbale Lordose zu verringern. Zusammengerollte Abdecktücher werden unter den linken Beckenkamm gelegt, um eine rechtskonvexe Skoliose zu erzeugen und die Querfortsätze fächerförmig zu spreizen. Da der Abstand zwischen den Wirbelkörpern dadurch zunimmt, wird auch das Einführen der Chemonukleolysenadel erleichtert. Das Becken des Patienten wird in dieser Lagerung am Operationstisch mit Pflaster fixiert, nachdem die orthograde Lage der Lendenwirbelsäule mit Hilfe der ap-Durchleuchtung kontrolliert wurde. Anschließend werden der Verlauf der Mittellinie (durch Abtasten der Dornfortsätze feststellbar) und des rechten Beckenkammes auf der Haut angezeichnet. Etwa 8 bis 12 cm rechts von der Mittellinie wird die Einstichstelle unmittelbar cranial zum rechten Beckenkamm markiert. Bei großen oder übergewichtigen Patienten wird etwas weiter lateral eingegangen. Danach wird das Operationsgebiet streng aseptisch abgedeckt (McCULLOCH 1983, BROWN 1983) und die Haut betäubt. Anschließend wird die Chemonukleolysenadel mit Mandrin durch die Haut eingeführt **(Abbildung 4)**.

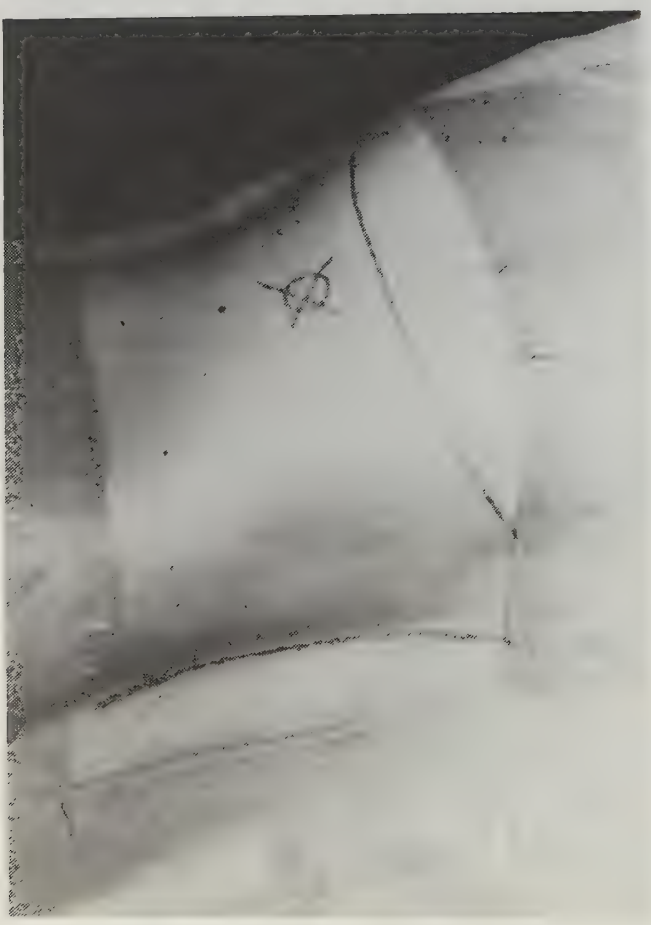


Abbildung 3:
Lagerung des Patienten zur Chemonukleolyse.

Abbildung 4:
Einführung der Chemonukleolysenadel.

Die Punktion der Zwischenwirbelraume L3-L4 und L4-L5 bietet in der Regel keine Schwierigkeit. In einem Winkel von 60 Grad zur horizontalen Ebene wird die 18 Gauge Lumbalpunktionsnadel unter intermittierender Durchleuchtung in Richtung auf den zu punktierenden Zwischenwirbelraum eingefuhrt. Es kann gelegentlich erforderlich sein, einen etwas steileren Winkel zu wählen oder weiter kranial oder kaudal einzustechen, falls ein sehr ausgepragter Querfortsatz oder der Beckenkamm das Vordringen der Nadel behindern (McCULLOCH 1983, BROWN 1983) **(Abbildung 5).**

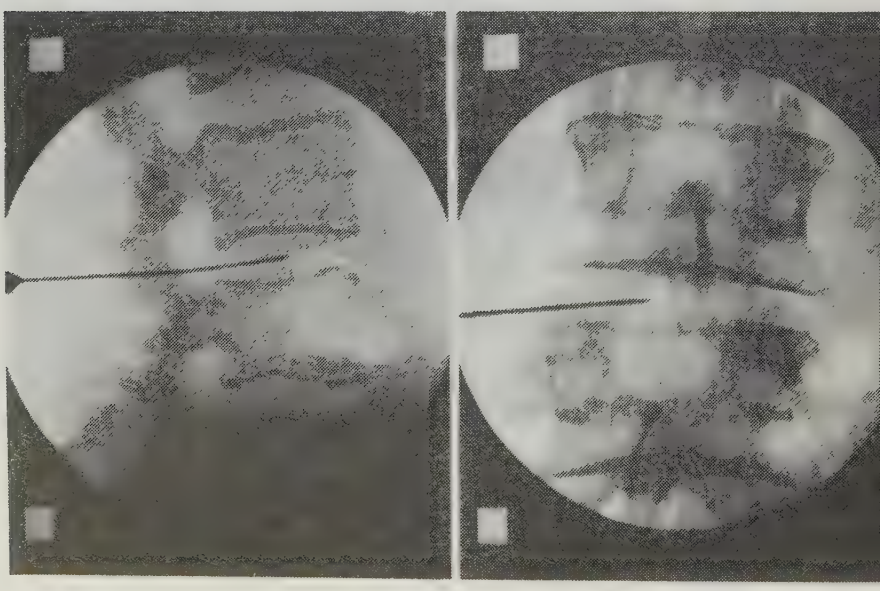


Abbildung 5:
Lage der Nadelspitze bei der Chemonukleolyse in Hohe L4-L5.

Bei der Punktion des Zwischenwirbelraumes L5-S1 muß die Nadel zusätzlich zum Winkel von 60 Grad zur Horizontalebene noch im Winkel von etwa 30 Grad von kranial nach caudal eingefuhrt werden, um einen Durchtritt durch das Knochenfenster, gebildet aus dem Processus transversus von L5, Ala und dem Beckenkamm, zu ermoglichen, was unter Umstanden schwierig sein kann, beispielsweise bei Mannern mit engem Becken oder wenn eine stark degenerierte Bandscheibe und ein entsprechend schmaler Zwischenwirbelraum vorliegen (McCULLOCH 1983, BROWN 1983) **(Abbildung 6).**

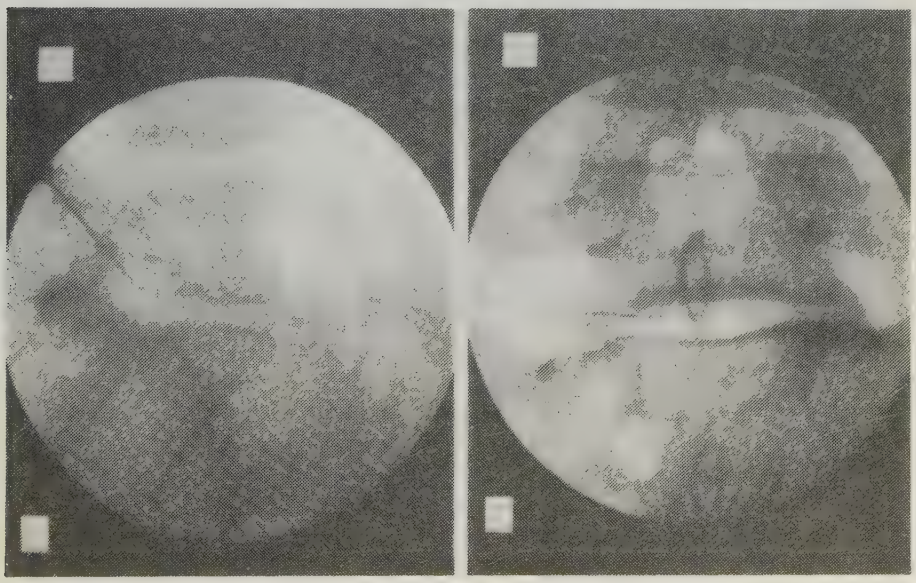


Abbildung 6:
Lage der Nadelspitze bei der Chemonukleolyse in Hohe L5-S1.

Dabei ist es vorteilhaft bei Punktion von L5-S1 die "Doppel-Nadel-Technik" anzuwenden: zunachst wird eine außere Führungsnadel (18 Gauge Lumbalpunktionsnadel) an den Anulus fibrosus herangefuhrt, ohne diesen jedoch zu penetrieren. Durch diese Führungsnadel wird eine zweite langere, dunnere und biegsame 22 Gauge Nadel in den Nucleus pulposus eingefuhrt. Auch wenn die Führungsnadel in einem sehr steilen Winkel an die Bandscheibe herangeführt werden musste, gelingt es in der Regel die 22 Gauge Nadel in den geometrischen Mittelpunkt der Bandscheibe zu plazieren. Ein weiterer Vorteil der "Doppel-Nadel-Technik" ergibt sich aus der Tatsache, daß der Einstichkanal der 22 Gauge Nadel im Anulus fibrosus kleiner ist, was die Gefahr eines Chymopapainausflusses verringert (BROWN 1983, McCULLOCH 1983).

Die korrekte Nadellage kann mit Hilfe der einfachen Durchleuchtung bestätigt werden: die Nadelspitze muß sowohl bei der seitlichen als auch bei der ap-Durchleuchtung im mittleren Drittel des Zwischenwirbelraumes liegen. Dasselbe gilt auch in cranio-caudaler Richtung um sicherzustellen, daß sich die Nadelspitze nicht innerhalb einer Deckplatte befindet (MAKART 1982) **(Abbildung 7)**

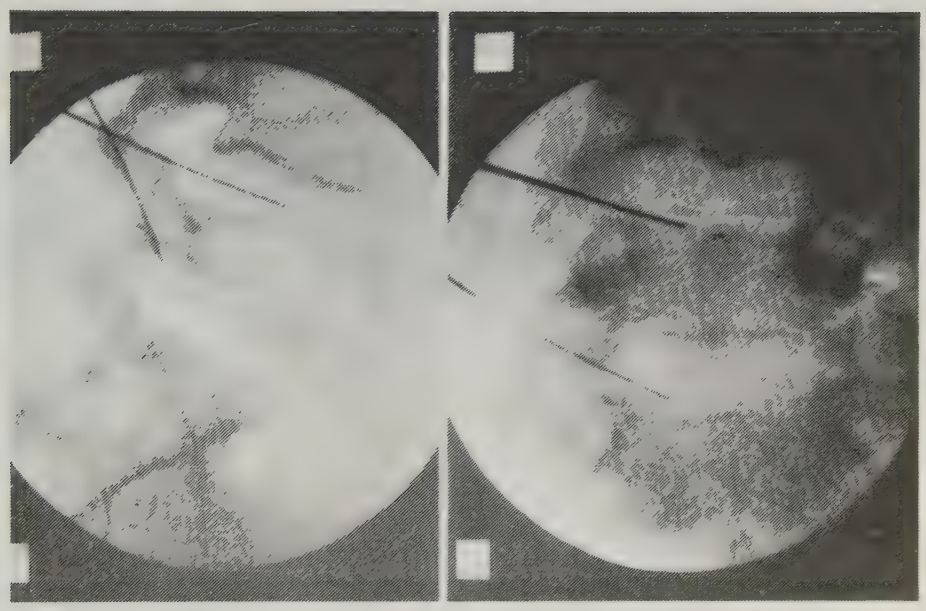


Abbildung 7:
Lage der Nadel im Zwischenwirbelraum L4-L5 (Punktion mit nur eine Nadel) und L5-S1 ("Doppel-Nadel-Technik").

Um die Diagnose der Bandscheibendegeneration weiter zu sichern (COLLIS 1962, FEINBERG 1964), empfehlen einige Autoren (McCULLOCH 1978, QUINNEL 1980, DROUILLARD 1982, NAYLOR 1983) die Durchfuhrung einer Diskographie **(Abbildung 8).**

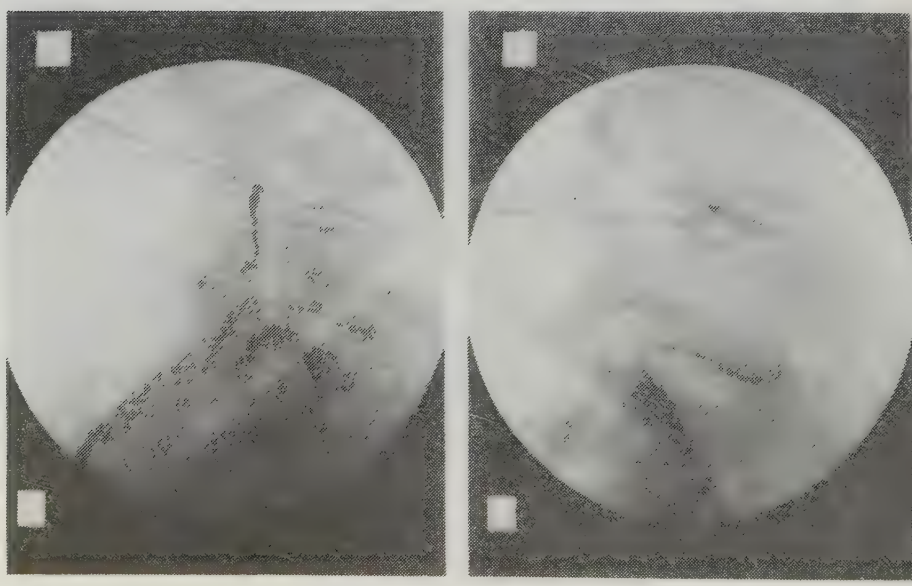


Abbildung 8:
Normales Diskogramm (A) und Kontrastmittelausfluß unter das hintere Langsband (B) im seitlichen Strahlengang.

Die Anwendung der jodhaltigen Kontrastmittel bei der Diskographie soll die Wirksamkeit des Chymopapains verringern (ROLAND 1981) und kann zu allergischen Komplikationen fuhren. Inzwischen bestehen klinische (AGRE 1984) und experimentelle (McDERMOTT 1985) Beweise , daß die versehentliche gemeinsame Injektion von Kontrastmittel und Chymopapain in die Liquorraume zu schwersten neurologischen Ausfallen führen kann. Bei entsprechender klinischer Symptomatik und entsprechendem Ergebnis der Druck-Volumen Testung (KAMBIN 1980, NACHEMSON 1981, BROCK 1984) halten wir diese Zusatzuntersuchung fur entbehrlich.

1.4.2 DIE DRUCK/VOLUMEN-TESTUNG

Bei gut liegender Chemonukleolysenadel wird eine abrupte Injektion von 0,3 ml physiologischer Kochsalzlosung in den Zwischenwirbelraum unter gleichzeitiger Druckregistrierung durchgefuhrt. Wenn die Bandscheibe intakt ist, fuhrt dies zu einer Erhöhung des intradiskalen Druckes auf Werte uber 1000 mm Hg für eine Zeitspanne von mehr als 2 Minuten. Eine geschadigte Bandscheibe hingegen ist nachgiebig. Der Druckanstieg nach der Injektion von 0,3 ml Kochsalz kann nicht aufrecht erhalten werden: der intradiskale Druck fällt wieder ab, was auf das "Ausbreiten" der injizierten Kochsalzlosung in den Spalten der geschadigten Bandscheibe oder auf den Ausfluß der Losung aus dem Zwischenwirbelraum zuruckzufuhren ist (BROCK 1984) **(Abbildungen 9, 10 und 11).**

Nach der Bestatigung, durch den Druck/Volumen-Test, daß die auch fur die klinische symptomatik verantwortliche Bandscheibe, pathologisch nachgiebig ist, wird die Chemonukleolyse mit 2 ml Chymopapainlosung (Discase, FA. Travenol; Chymodiactin, FA Woelm) entsprechend 4000 i. E. durchgefuhrt.

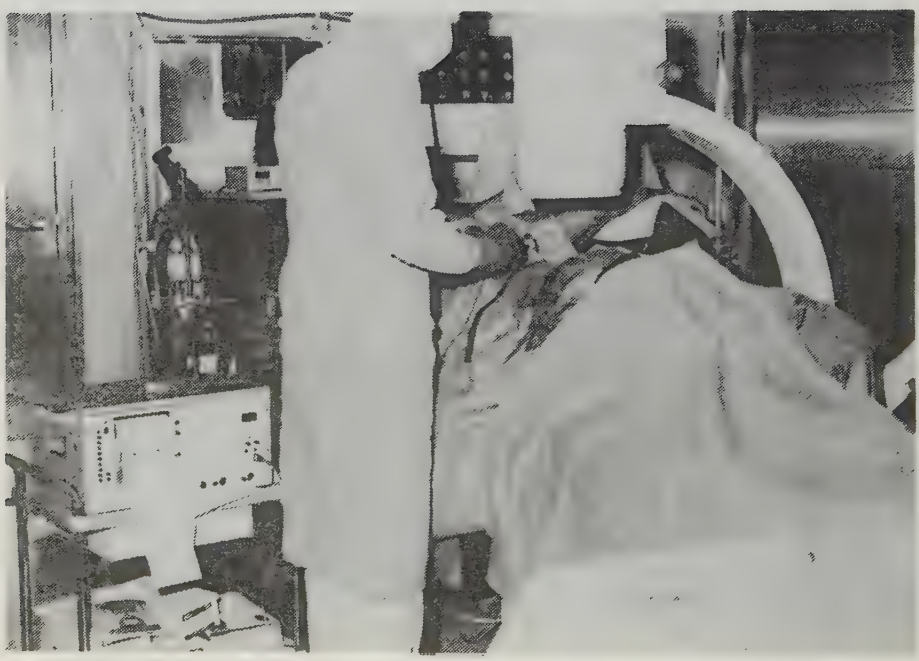


Abbildung 9:
Durchführung des Druck/Volumen-Testes.

Abbildung 10:
Injektion von Kochsalzlosung bei dem Druck/Volumen-Test.

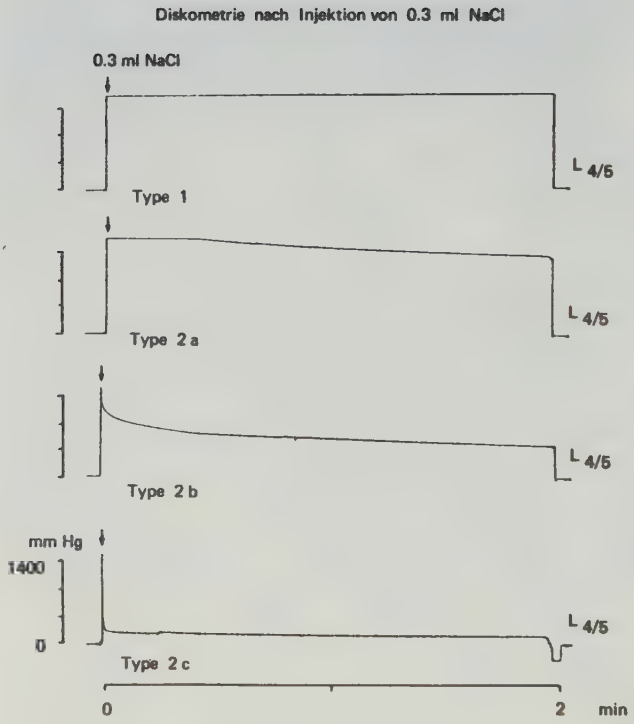


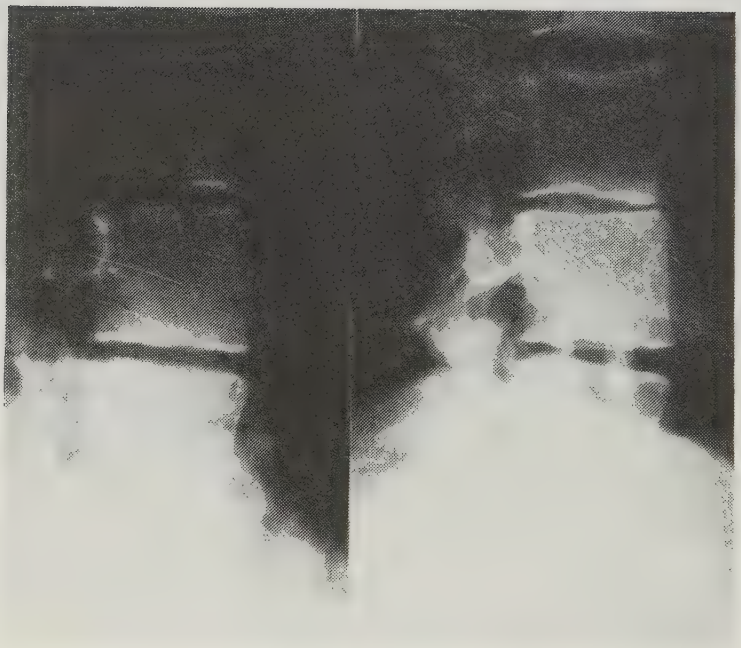
Abbildung 11:
Verlauf der Druck/Volumen-Test bei gesunden (Typ 1) und pathologisch nachgiebigen ("degenerierten") (Typ 2a - 2c) lumbalen Bandscheiben.

1.5 POSTOPERATIVER VERLAUF UND ERGEBNISSE

Nach der Chemonukleolyse kommt es erfahrungsgemaß zu Lumbalgien, die in aller Regel nach wenigen Tagen, seltener erst nach Wochen abklingen. Das Aumaß der Schmerzen variiert und zeigt keine direkte Korrelation zum Ergebnis der Chemonukleolyse. Die Pathogenese dieser als krampfartig beschriebenen Lendenschmerzen bedarf noch einer genaueren Klarung (McCULLOCH 1980, JAVID 1983). Ihre Behandlung ist symptomatisch: Analgetika, Muskelrelaxantien und Bettruhe (BENOIST 1982). Nach abklingen der Schmerzen durfen die Patienten aufstehen. Die Mobilisierung ist durch die Schmerztoleranz limitiert. Das Sitzen wird postoperativ eingeschrankt, da es oft die Schmerzen verstarkt.

Bei gungstigem Verlauf lasst die Ischialgie schon am ersten Tage deutlich nach oder bildet sich vollig zuruck. Wahrend der ersten 2-3 Wochen nach der Chemonukleolyse ist Schonung, erganzt durch Krankengymnastik (nach Brunkow), Fangopackungen und Antiphlogystika, Myotonolytika oder Analgetika empfehlenswert.

Rontgenuntersuchungen nach der Chemonukleolyse zeigen eine Verschmälerung des Zwischenwirbelraumes (TROISIER 1982) **(Abbildung 12).**



A B

Abbildung 12:
Zwischenwirbelraumverschmälerung nach Chemonukleolyse.
(A): vor Chemonukleolyse.(B): 1 Monat nach Chemonukleolyse in Hohe L3-L4.

Die Erfolgsquote der Chemonukleolyse liegt zwischen 70 und 90 % bei exakter Indikationsstellung (Tabelle 1).

Das Versagen der Chemonukleolyse muß angenommen werden, wenn nach 6-12 Wochen keinerlei Besserung der Ischialgie eingetreten ist (WILTSE 1983, BENOIST 1984).

Die häufigsten Ursachen für das Versagen der Chemonukleolyse sind ein perforierter oder subligamentar sequestrierter Bandscheibenvorfall (McCULLOCH 1984), ein enger Spinalkanal, Osteochondrosen und "harte" Bandscheibenprotrusionen (McCULLOCH 1983, BROCK 1985, HARMS 1985), wie die Befunde bei offenen Nachoperation von Patienten gezeigt haben, bei denen die Chemonukleolyse versagt hatte.

Tabelle 1

ERFOLGSQUOTE DER CHEMONUKLEOLYSE MIT CHYMOPAPAIN

Autoren	Fallzahl	Gesamterfolg nach 6 Monaten (%)
FORD (1964)	126	59
SMITH (1969)	207	83
STEWART (1969)	40	70
DAY (1969)	135	78
SCHOEDINGER (1971)	200	50
MACNAB (1971)	100	67
NORDBY (1973)	100	74
GRAHAM (1974)	90	68
DAY (1974)	876	87
SULLIVAN (1975)	19	95
ONOFRIO (1975)	72	90
WILTSE (1975)	500	76
WATTS (1975)	100	59
MAROON (1976)	48	81
BROWN (1976)	30	83
McCULLOCH (1977)	220	80
DABEZIES (1978)	100	71
JAVID (1980)	124	81
McCULLOCH (1981)	79	77
ILLINOIS (1982)	1498	92
BENOIST (1983)	1319	70
NORDBY (1983)	641	70
WILTSE (1983)	1446	69
ZIERSKI (1984)	100	66
DEUTMAN (1984)	375	80
BROCK (1985)	452	75
HARMS (1985)	50	80

1.6 NEBENWIRKUNGEN UND KOMPLIKATIONEN.

Unter der Behandlung mit Chymopapain sind bisher -selbst bei sachgemaßer Injektion- folgende Nebenwirkungen und Komplikationen aufgetreten:

1.6.1 ALLERGISCH BEDINGTE KOMPLIKATIONEN

1.6.1.1 Sofortreaktionen

Die schwerste Art von Nebenwirkungen nach Injektion von Chymopapain sind anaphylaktische Reaktionen, die bei 0,35% bis 1% der Patienten auftreten (in der Regel nach 5- 30 Minuten, gelegentlich aber auch erst nach 60 Minuten oder spater)(Mc CULLOCH 1980. HALL 1983).Deshalb sollen Symptome einer anaphylaktischen Reaktion während und nach der Injektion sorgfaltig beobachtet werden. Ein geringer Blutdruckabfall.Urtikaria, angioneurotisches Odem und Erythem konnen unter Umstanden Vorboten einer schweren Schockreaktion sein. Im Verlauf von 16.905 Behandlungen traten anaphylaktische Reaktionen bei Patientinnen signifikant haufiger als bei Patienten (0,69 im Vergleich zu 0,3%) (AGRE 1984). Andere allergisch bedingte Nebenwirkungen sind Hautauschlag, Jucken, Urtikaria, angioneurotisches Odem (McCULLOCH 1983)

1.6.1.2 Spätreaktionen

Spatreaktionen von Serumkrankheitstyp beginnen 10-21 Tage nach der Injektion. Bisher wurden Hautauschlag, Nesselsucht und Extremitatenschwellungen beobachtet (McCULLOCH 1980).

1.6.2 TECHNISCH BEDINGTE KOMPLIKATIONEN

Zu den technisch bedingten Komplikationen gehoren die neurologischen und die entzundliche Komplikationen.

1.6.2.1 Neurologische Komplikationen

Chymopapain kann bei intrathekaler Injektion toxisch wirken (McDERMOTT 1985). Es muß daher unbedingt sichergestellt werden, daß Chymopapain nicht intrathekal injiziert wird.

In einigen Fällen in den Vereinigten Staaten traten kurz nach der Chemonukleolyse ernste neurologische Komplikationen wie Paraplegien bzw. Paraparesen durch Myelitis transversa (5 von 90.000 Fallen) (EGURO 1983) und Subarachnoidalblutungen auf (DAVIS 1984). Die sorgfaltige Analyse solcher Fälle hat gezeigt, daß in der Regel die Injektion von Chymopapain und/oder Kontrastmittel irrtumlicherweise in die Liquorraume erfolgt war (AGRE 1984, WEITZ 1984). Patienten, bei denen 2 oder mehr Bandscheiben behandelt wurden, scheinen mit einem hoheren Risiko behaftet zu sein (AGRE 1984, WEITZ 1984).

Weitere gelegentliche Nebenwirkungen sind Brennen im Sakralbereich, Schmerzen oder Schwache der Beine, Wadenkrampfe, Parasthesien, Prickeln und ein Taubheitsgefuhl. Die Ursache

kann eine Wurzelschädigung durch die intraradikuläre Injektion von Chymopapain sein (MACKINNON 1984).

1.6.2.2 Entzündliche Komplikationen

Andere Folgen der Chemonukleolyse wie z. B. Ostitis, Discitis intervertebralis, epiduraler und paravertebraler Abszess, sind als methodisch uncharakteristisch zu bezeichnen, weil sie nicht auf das Enzym selbst zurückzuführen sind (LEVERNIEUX 1982, McCULLOCH 1983).

1.6.3 UNSPEZIFISCHE KOMPLIKATIONEN

In der Literatur werden auch andere Komplikationen wie Pneumonie, Cystitis, Thrombophlebitis, Herzinfarkt usw. als sehr selten beschrieben (Mc CULLOCH 1983, AGRE 1984).

2. MATERIAL UND METHODIK

Vorliegende Arbeit erfasst 1286 in Deutschland vor dem 30. Juni 1984 mit Chymopapain behandelte Patienten. Im Juli 1984 wurde ein Schreiben (Anlage 1) mit einem dazugehörigem Fragebogen (Anlage 2) an 44 neurochirurgische und orthopädische Kliniken, die die Chemonukleolyse anwenden und von denen ein Vertreter an einem Chemonukleolyse-Training im Universitätsklinikum Steglitz der Freien Universität Berlin teilgenommen hatte, gesandt. Der Fragebogen sollte Informationen zu folgenden Punkten liefern:

1. Anzahl der vor dem 30. Juni 1984 der Chemonukleolyse unterzogenen Patienten.

2. Anzahl der injizierten Ebenen.

3. Art der Prämedikation.

4. Anwendung der Allergietestung.

5. Art der Anästhesie.

6. Anzahl der Patienen bei denen sich Komplikationen einstellten und Spezifizierung der Art derselben.

Bei den Komplikationen, die sich ergaben, sollte eine detaillierte Beschreibung der klinischen Symptomatik, Behandlung und Verlauf erfolgen.

FREIE UNIVERSITÄT BERLIN
Universitätsklinikum Steglitz
Neurochirurgische/Neurologische Klinik und Poliklinik
Abteilung für Neurochirurgie
Leiter: Prof. Dr. Mario Brock

FU BERLIN

Universitätsklinikum Steglitz, Hindenburgdamm 30, D 1000 Berlin 45

ANLAGE 1

Telefon/Durchwahl: (030) 798 .....
Intern: FU 94
Senat 99294
Telex: 184873 uklin

Ihr Zeichen	Ihre Nachricht vom	Unser Zeichen	Datum
		Prof.Brock/ru	13.7.1984

Sehr geehrte, liebe Kollegen!

Unmittelbar nach der Zulassung von Chymodiactin durch die Food and Drug Administration (F.D.A.) sind in den U.S.A. zahlreiche "Schnellkurse" über die Chemonucleolyse durchgeführt worden, bei denen tausende von Orthopäden und Neurochirurgen in diese Methode "eingewiesen" wurden. Der erwünschte "Erfolg" blieb nicht aus (etwa 60.000 Chemonucleolysen mit einem angeblichen Umsatz von annähernd 26 Mill. U.S.-Dollar bis Ende 1983) aber auch die voraussehbaren Katastrophen dieses Vorgehens ließen nicht auf sich warten. Im Laufe dieser ersten 12 Monate nach der "Verbreitung" der Methode durch vorwiegend theoretische "Schnell-" oder "Intensivkurse" sind zahlreiche Todesfälle oder schwerwiegende Komplikationen bekannt geworden, die in ihrer sehr großen Mehrheit auf Fehler bei Indikationsstellung und Durchführungstechnik (und nicht auf das Enzym selbst) zurückzuführen sind. Als Beispiel sei der Fall eines Patienten angeführt, der nach 6-stündigem (!!!) erfolglosem Versuch, den Zwischenwirbelraum zu punktieren, auf dem Tisch verstarb. Bei mehreren Patienten kam es als Folge der Punktion zu epiduralen Blutungen, Wurzelpunktionen, intrathekalen Enzyminjektionen mit intrazerebralen Blutungen usw. Glücklicherweise ist in Deutschland eine andere Strategie verfolgt worden. Die überwiegende Mehrheit der Kollegen, die hier zu Lande die Chemonucleolyse mit Chymopapain durchführen, wurden in Gruppen von maximal 3 Personen im Operationssaal am Patienten in diese Methode eingewiesen. Diese praktischen Demonstrationen sind durch intensive persönliche Gespräche und eingehende Erörterung der Problematik der Indikationsstellung, der Komplikationsvermeidung und -bekämpfung ebenso wie der Auswertung der Ergebnisse ergänzt worden.

Im Rahmen einer Promotionsarbeit möchten wir nunmehr feststellen, ob diese "restriktive" Strategie in der Tat zu einer Verringerung der Komplikationen geführt hat. Zu diesem Zweck haben wir einen einfachen Fragebogen erstellt, um den befragten Kollegen so wenig Arbeit wie möglich zu machen.

Es versteht sich von selbst, daß die uns zur Verfügung gestellten Daten streng vertraulich behandelt werden.

In diese Studie sollen nur Patienten einbezogen werden, die vor dem 30.6.1984 (einschließlich) der Chymonucleolyse mit Chymopapain (Discase oder Chymodiactin) unterzogen wurden.

Komplikationen bitten wir, ausführlich zu schildern (einschließlich Erwähnung der vitalen Parameter und der Katamnese).

Vom Ergebnis dieser Umfrage werden alle Beteiligten selbstverständlich unverzüglich informiert.

Für die Unterstützung bei dieser Umfrage, die nicht zuletzt zur Qualitätskontrolle in unserem Lande beitragen soll, sind wir sehr dankbar und verbleiben

mit freundlichen Grüßen

(Professor Dr. M. Brock) (Dr. Zamorano)

Bitte in beigefügtem Umschlag zurück an :

ANLAGE 2

Herrn
Prof. Dr med. M. Brock
Neurochirurgische Klinik
Klinikum Steglitz
Hindenburgdamm 30
1000 Berlin 45

KOMPLIKATIONEN NACH DER CHEMONUKLEOLYSE

(CNL)

Anzahl der Patienten, die bis zum 30. 6 1984 einer CNL mit Chymopapain unterzogen wurden

n = ☐☐☐☐

Anzahl der injizierten Ebenen

L 3 – L 4	n = ☐☐☐
L 4 – L 5	n = ☐☐☐
L 5 – S 1	n = ☐☐☐

ALLERGIETESTUNG	Ja	Nein
Hauttest	n = ☐☐☐	☐☐☐
Serologischer Test (RAST oder FAST)	n = ☐☐☐	☐☐☐

ROUTINEMÄSSIGE PRÄMEDIKATION	Ja	Nein
H_1 Antagonist (Diphenhydramin)	n = ☐☐☐	☐☐☐
H_2 Antagonist (Cimetidin)	n = ☐☐☐	☐☐☐
Corticoide	n = ☐☐☐	☐☐☐

ANÄSTHESIE

Intubationsnarkose	n = ☐☐☐
Lokalanästhesie	n = ☐☐☐
Neuroleptanalgesie	n = ☐☐☐

Andere (im Klartext): .....

.....

.....

ALLERGISCH BEDINGTE KOMPLIKATIONEN

(Bitte gesondert einzeln kurz beschreiben)

Latenzzeit:

Anaphylaktische Reaktionen oder Anaphylaktoide Reaktionen	n = ☐☐☐	.....
Angioneurotisches Ödem	n = ☐☐☐	.....
Hautrötung	n = ☐☐☐	.....
Urtikaria	n = ☐☐☐	.....
Spätreaktionen	n = ☐☐☐	.....

TECHNISCH BEDINGTE KOMPLIKATIONEN

Subarachnoidalblutung	n = ☐☐☐	.....
Discitis	n = ☐☐☐	.....
Arachitis, Meningitis	n = ☐☐☐	.....
Epiduraler Abszess	n = ☐☐☐	.....

NEUROLOGISCHE AUSFÄLLE (Post – CNL)

Wurzelschädigung	n = ☐☐☐	.....
Rückenmarksschädigung	n = ☐☐☐	.....
Caudaschädigung	n = ☐☐☐	.....
Andere	n = ☐☐☐	.....

Andere (im Klartext): .....

BEMERKUNGEN

Unspezifische Komplikationen (zB. Thrombophlebitis, Infarkt, Pneumonie, usw.)

.....

.....

.....

.....

(Unterschrift)

Stempel

3. ERGEBNISSE

3.1 RÜCKLAUF DER FRAGEBOGEN

Es wurden 44 Briefe abgeschickt. In den ersten 3 Monaten erhielten wir 21 Ruckantworten. Die Kliniken, deren Antwort am 15. Dezember 1984 noch ausstand, wurden wiederholt angerufen. Als letzten Empfangstermin fur die Antwort setzten wir den 30 März 1985 fest. Auf diese Weise erhielten wir noch weitere 9 Antworten, insgesamt also 30 (siehe unten), was einer Ruckantwortsquote von etwa 68% entspricht. Der Grund, warum 14 Krankenhäuser die Antwort schuldig blieben, ist uns nicht bekannt.

LISTE DER BEFRAGTEN KLINIKEN

Orthopadische Klinik — Prof. Dr. R. Kolbel
Universitäts-Krankenhaus Eppendorf
2000 Hamburg

Orthopadische Klinik — Prof. Dr. W. Kusswetter
König-Ludwig-Haus
8700 Würzburg

Neurochirurgische Klinik Landesnervenklinik Salzburg 5020 Salzburg	Prof. Dr. H. Diemath
Neurochirurgische Klinik Universitäts-Krankenhaus Eppendorf 2000 Hamburg	Dr. H. Baum
Orthopädische Abteilung St. Josef-Stift 4415 Sendenhorst	Dr. D. Saat
Neurochirurgische Abteilung Evang. Stift St. Martin 5400 Koblenz	Dr. H. Altenburg
Neurochirurgische Abteilung Krankenhaus Bethesda 5600 Wuppertal	Dr. T. Demirel
Orthopadische Klinik Klinikum Großhadern 8000 München	Prof. Dr. M. Jäger
Neurochirurgische Abteilung Krankenhaus der Barmh. Bruder 5500 Trier	Prof. Dr. K. Faulhauer

Orthopädische Klinik Waldkrankenhaus St. Marien 8520 Erlangen	Prof. Dr. K. Liebig
Neurochirurgische Abteilung St. Elisabethen-Krankenhaus 7980 Ravensburg	Dr. W. Poll
Neurochirurgische Abteilung Evang. Krankenhaus 2900 Oldenburg	Dr. U. Sander
Neurochirurgische Abteilung Eberhard-Karls-Universität 7400 Tübingen	Prof. Dr. E. Grote
Neurochirurgische Klinik Universitätsklinikum Bonn 5300 Bonn	Prof. Dr. H. Wassmann
Orthopädische Abteilung Albertinen-Krankenhaus 2000 Hamburg	Dr. F. Rose
Neurochirurgische Klinik Krankenhauszweckverband Augsburg Zentralklinikum 8900 Augsburg	Prof. Dr. T. Grumme

Orthopädische Abteilung — Dr. D. Decking
St. Franziskus-Hospital
4400 Munster

Neurochirurgische Abteilung — Dr. H. Sollmann
Krankenanstalten Sarepta GmbH.
4800 Bielefeld

Neurochirurgische Abteilung — Dr. J. Wickboldt
Klinik Schildautal
3370 Seesen

Neurochirurgische Klinik — Prof. Dr. K. Roosen
Universitätsklinikum der GHS Essen
4300 Essen

Neurochirurgische Abteilung — Prof. Dr. K. Schmidt
Bezirkskrankenhaus Günzburg
Universität Ulm
8870 Günzburg

Orthopädische Abteilung — Dr. H. Ehrenbrink
Franziskus-Hospital Harderberg
4504 Georgsmarienhütte

Neurochirurgische Abteilung — Dr. A. Weidner
Paracelsus Klinik
4500 Osnabrück

Neurochirurgische Klinik — Prof. Dr. D. Voth
Universitätsklinikum Mainz
6500 Mainz

Orthopadische Klinik Wiesbaden — Prof. Dr. J. Eichler
6200 Wiesbaden

SANA - Klinik München Solln — Dr. J. Kuzmany
8000 München

Orthopädische Abteilung — Dr. P. Kaisser
Krankenhaus der Barmherzigen Brüder
8000 München

Neurochirurgische Klinik — Dr. P. Schmiedek
Klinikum Grossharden
Universität München
8000 Munchen

Neurochirurgische Abteilung — Dr. G. Warnecke
Klinikum Minden
4950 Minden

Von den 30 Krankenhäusern die unseren Brief beantworteten, hatten 6 (20%) am 30 Juni 1984 noch keine Chemonukleolyse vorgenommen. Die restlichen 24 zuruckerhaltenen Fragebögen waren vollständig ausgefüllt. Die Hauptmerkmale daraus sind in Tabelle 2 zusammengefaßt, wobei jede Klinik eine eigene Nummer erhielt.

Tabelle 2: ERGEBNISSE

Klinik	Anzahl Patienten (N)	Injizierte Ebenen (E)	E/N	Hauttest	Pramedikation	Anästhesie	Komplikation
1	11	11	1,0	0	0	11 ITN	0
2	15	15	1,0	0	0	6 ITN	0
						9 LA	
3	50	52	1,04	0	0	1 ITN	0
						38 LA	
						11 PA	
4	27	27	1,0	0	3 H1,H2 B., Corticoide	27 ITN	0
5	51	54	1,05	0	0	14 ITN	0
6	6	6	1,0	0	6 Corticoide	6 ITN	0
7	10	10	1,0	0	0	10 ITN	0
8	6	7	1,16	0	0	6 LA	0
9	115	133	1,15	115	115 Corticoide	115 LA	0
10	7	7	1,0	7	0	7 LA	0
11	22	22	1,0	22	22 H1 B.	10 ITN	0
						12 LA	0

Tabelle 2: ERGEBNISSE

Klinik	Anzahl Patienten (N)	Injizierte Ebenen (E)	E/N	Hauttest	Pramedikation	Anasthesie	Komplikation
12	18	22	1,22	0	18 H1,H2 B..	15 ITN	1 Hautrotung
13	8	8	1,0	0	0	8 ITN	1 Urtikaria
14	57	79	1,38	0	57 Corticoide	57 ITN	1 Anaphylaktische Reaktion
							2 Hautrötung
15	31	31	1,0	0	31 H1,H2 B.	31 LA	1 Anaphylaktische Reaktion
16	45	51	1,13	0	0	45 ITN	1 Erythem *
17	54	58	1,07	0	0	54 ITN	1 Anaphylaktische Reaktion
							1 Angioneurotisches ödem
							2 Erythem *
							1 Blasenblutung
18	89	91	1,02	0	0	89 LA	1 Urtikaria
							1 Erythem *
							1 Discitis
							1 Harnverhaltung
19	45	47	1,04	0	0	18 ITN	1 Discitis
						13 LA	1 Trombophlebitis
						14 PA	

Tabelle 2: ERGEBNISSE

Klinik	Anzahl Patienten (N)	Injizierte Ebenen (E)	E/N	Hauttest	Pramedikation	Anasthesie	Komplikation
20	6	6	1,0	0	5 H1,H2 B.	6 LA	1 Paravertebraler Abszess
					Corticoide:		
21	18	18	1,0	0	0	18 ITN	1 Paravertebraler Abszess
22	128	172	1,34	0	23 H1,H2 B.	96 ITN	1 Peritoneale Reizreaktion
					76 Corticoide:	32 LA	
23	95	112	1,17	0	95 H1,H2 B.	53 ITN	1 Erythem *
						42 LA	
24	372	474	1,27	225	152 H1,H2 B.	152 ITN	1 Anaphylaktische Reaktion
							(Auf Kontrastmittel ?)
					Corticoide:	220 LA	2 Hypotone Krise
							1 Hautrotung
							1 Urtikaria
							1 Discitis
							2 Erythem, periorbitales
							Ödem *
Gesamt:	1286	1513		369	603		30

ITN Intubationsnarkose
LA Lokalanasthesie
PA Periduralanasthesie

* Spatreaktionen
B. Blocker

3.2 BESCHREIBUNG DER ERGEBNISSE

Wie aus Tabelle 2 zu ersehen ist, hatten 11 Kliniken keine Komplikationen. Die übrigen 13, bei denen Komplikationen auftraten, wurden um zusätzliche Auskunft über das angewandte Verfahren, Allergietestung, Pramedikation, Art der Anasthesie und Höhe der injizierten Ebenen, ebenso wie um eine Beschreibung der klinischen Symptomatik, Behandlung und Verlauf der Komplikationen, gebeten. In der Folge legen wir die gesammelten Daten vor, wobei jedes Klinikum die ihm auf der Tabelle 2 zuerteilte Nummer beibehält.

Fall 1 (Klinik 12) **HAUTRÖTUNG.**
Verfahren: Keine Allergietestung. Pramedikation mit Dyphenhydramin. Cimetidin und Corticoid. Intubationsnarkose. Chemonukleolyse in Hohe L4-L5. Keine Allergie in der Anamnese.
Komplikation: Vierundzwanzig Stunden nach der Chymopapainspritze breitet sich eine Hautrötung über Brust, Rucken und proximal an den Extremitäten aus. Behandlung mit Antihistaminika. Im Laufe der folgenden 72 Stunden verschwindet das Erythem.

Fall 2 (Klinik 13) **URTIKARIA.**
Verfahren: Keine Allergietestung. Keine Pramedikation. Intubationsnarkose. Chemonukleolyse in Hohe L4-L5. Keine Allergie in der Anamnese.
Komplikation: Zwanzig Minuten nach der Chemonukleolyse generalisierter, massiger Juckreiz, der 10 Stunden nach Diphenhydraminbehandlung verschwindet.

Fall 3 (Klinik 14) **ANAPHYLAKTISCHE REAKTION.**

Verfahren: Keine Allergietestung. Pramedikation mit Corticoid. Intubationsnarkose. Chemonukleolyse in Hohe L4-L5 und L5-S1. Keine Allergie in der Anamnese.
Komplikation: Zehn Minuten nach der Chemonukleolyse Abfall des Blutdruckes auf 70/40 mmHg. Infusion von Kochsalzlosung und Verabreichung von Diphenhydramin und Corticoide stabilisieren den Kreislauf innerhalb von einer halben Stunde.

Fall 4 (Klinik 14) **HAUTRÖTUNG.**
Verfahren: Keine Allergietestung. Pramedikation mit Corticoid. Intubationsnarkose. Chemonukleolyse in Hohe L4-L5 und L5-S1. Keine Allergie in der Anamnese.
Komplikation: Zehn Minuten nach der Chymopapaininjektion generalisiertes Erythem, welches 4 Stunden nach Verabreichung von Diphenhydramin und Corticoide zurückgeht.

Fall 5 (Klinik 14) **HAUTRÖTUNG.**
Verfahren: Keine Allergietestung. Pramedikation mit Corticoid. Intubationsnarkose. Chemonukleolyse in Hohe L5-S1. Keine Allergie in der Anamnese.
Komplikation: Fünfzehn Minuten nach der Chemonukleolyse Hautrotung auf Brust und Rucken. Behandlung mit Antihistaminika. Nach 48 Stunden Rückgang des Erythems.

Fall 6 (Klinik 15) **ANAPHYLAKTISCHE REAKTION.**
Verfahren: Keine Allergietestung. Pramedikation mit Diphenhydramin und Cimetidin. Lokalanasthesie. Chemonukleolyse in Höhe L4-L5. Keine Allergie in der Anamnese.
Komplikation: Zehn Minuten nach der Chemonukleolyse Abfall des Blutdruckes auf 80/50 mmHg mit gleichzeitigen massigen Bronchospasmen. Ruckgang nach intravenoser Verabreichung von Adrenalin, Aminophyllin und Corticoide.

Fall 7 (Klinik 16) **ERYTHEM ALS SPÄTREAKTION.**
Verfahren: Keine Allergietestung. Keine Pramedikation. Intubationsnarkose. Chemonukleolyse in Hohe L4-L5 und L5-S1. Keine Allergie in der Anamnese.
Komplikation: Zehn Tage nach der Chemonukleolyse Erythem mit Juckreiz und Abschuppung an beiden Handflächen. Ruckbildung nach 7 Tagen Behandlung mit Antihistaminika.

Fall 8 (Klinik 17) **ANAPHYLAKTISCHE REAKTION.**
Verfahren: Keine Allergietestung. Keine Pramedikation. Intubationsnarkose. Chemonukleolyse in Hohe L4-L5. Keine Allergie in der Anamnese.
Komplikation: Funf Minuten nach der Enzymsinjektion Abfall des Blutdruckes auf 60/40 mmHg, der duch Adrenalin und Corticoiden nach 15 Minuten behoben ist.

Fall 9 (Klinik 17) **ANGIONEUROTISCHES ÖDEM.**
Verfahren: Keine Allergietestung. Keine Pramedikation. Intubationsnarkose. Chemonukleolyse in Hohe L4-L5 und L5-S1. Keine Allergie in der Anamnese.
Komplikation: Funf Minuten nach der Chemonukleolyse periorbitales und labiales Odem angioneurotischen Charakters, welches sich auf Verabreichung von Corticoiden rasch zurückbildet.

Fall 10 (Klinik 17) **ERYTHEM ALS SPÄTREAKTION.**
Verfahren: Keine Allergietestung. Keine Pramedikation. Intubationsnarkose. Chemonukleolyse in Hohe L4-L5. Keine Allergie in der Anamnese.
Komplikation: Zwolf Tage nach der Chemonukleolyse Erythem

mit Pruritus auf der Vorder- und Rückseite des Thorax. Nach 2 Wochen antihistaminischer Behandlung völlige Rückbildung.

Fall 11 (Klinik 17) **ERYTHEM ALS SPÄTREAKTION.**
Verfahren: Keine Allergietestung. Keine Prämedikation. Intubationsnarkose. Chemonukleolyse in Höhe L5-S1. Keine Allergie in der Anamnese.
Komplikation: Acht Tage nach der Chemonukleolyse Erythem mit generalisiertem Pruritus besonders am Rumpf. Eine Rückgang der Symptome nach zehntätiger antihistaminischer Behandlung.

Fall 12 (Klinik 17) **HAEMORRHAGISCHE CYSTITIS.**
Verfahren: Keine Allergietestung. Keine Prämedikation. Intubationsnarkose. Chemonukleolyse in Höhe L4-L5 und L5-S1.
Komplikation: Nach der Chemonukleolyse Harnverhaltung während 24 Stunden. Nach 48 Stunden mehr oder weniger starke Haematurie. Durch Cystoskopie konnte eine unspezifische Blasenentzündung festgestellt werden, die sich innerhalb von 3 Tagen spontan zurückbildete. Keine urologische Anamnese.

Fall 13 (Klinik 18) **URTIKARIA.**
Verfahren: Keine Allergietestung. Keine Prämedikation. Lokalanästhesie. Chemonukleolyse in Höhe L4-L5. Keine Allergie in der Anamnese.
Komplikation: Zehn Minuten nach der Chemonukleolyse generalisierter Juckreiz der sich nach intravenoser Gabe von Corticoiden zurückbildet.

Fall 14 (Klinik 18) **ERYTHEM ALS SPÄTREAKTION.**
Verfahren: Keine Allergietestung. Keine Prämedikation. Lo-

kalanasthesie. Chemonukleolyse in Höhe L4-L5 und L5-S1. Keine Allergie in der Anamnese.
Komplikation: Sechs Tage nach der Chemonukleolyse lokalisiertes Erythem an Rumpf und Extremitaten. Eine antihistaminische Behandlung bringt die Symptome nach einer Woche zum Verschwinden.

Fall 15 (Klinik 18) **DISCITIS.**
Verfahren: Keine Allergietestung. Keine Pramedikation. Lokalanasthesie. Chemonukleolyse in Hohe L4-L5.
Komplikation: Nach der Chemonukleolyse zunehmende Ruckenschmerzen, die nur sparlich auf die Analgetika reagierten. Zwei Woche spater Leukocytose (9000) mit erhohter BSG (60/80 mm). Nach weiteren 3 Wochen bestatigt eine konventionelle Tomographie die Discitis in Hohe L4-L5. Nach einem Monat Behandlung mit Bettruhe (Gipsbett) Beschwerdefreiheit.

Fall 16 (Klinik 18) **HARNVERHALTUNG.**
Verfahren: Keine Allergietestung. Keine Pramedikation. Lokalanasthesie. Chemonukleolyse in Hohe L4-L5.
Komplikation: Dieser Fall, bei dem niemals urologische Storungen vorhanden gewesen waren, erleidet nach der Injektion des Enzyms, eine 48-stundige Harnverhaltung und muß zweimal katheterisiert werden. Danach Normalisierung der Blasenfunktion.

Fall 17 (Klinik 19) **DISCITIS.**
Verfahren: Keine Allergietestung. Keine Pramedikation. Intubationsnarkose. Chemonukleolyse in Hohe L4-L5.
Komplikation: Nach der Chemonukleolyse anhaltende, massige Lumbalschmerzen, die zum Teil durch analgetische und antiphlogistische Medikation erleichtert werden. Ein Monat

später zeigt eine Röntgenaufnahme der Lendenwirbelsäule eine Discitis in Höhe L4-L5. Nach einem Monat Behandlung mit Bettruhe Beschwerdefreiheit.

Fall 18 (Klinik 19) **TROMBOPHLEBITIS.**
Verfahren: Keine Allergietestung. Keine Prämedikation. Intubationsnarkose. Chemonukleolyse in Höhe L4-L5.
Komplikation: Achtundvierzig Stunden nach der Chemonukleolyse schmerzende Schwellung des linken Beines mit Entzündungszeichen, Fieber (38C) und Tachycardie (120/min). Diagnose: Trombophlebitis der tiefliegenden Beinvenen links. Nach 14 tägiger Gabe von Heparin i. v., Entlassung in beschwerdefreiem Zustand.

Fall 19 (Klinik 20) **PARAVERTEBRALER ABSZESS.**
Verfahren: Keine Allergietestung. Pramedikation mit Dyphenhydramin, Cimetidin und Corticoid. Lokalanasthesie. Chemonukleolyse in Höhe L4-L5.
Komplikation: Zwei Tage nach der Chemonukleolyse progrediente starke Lumbalgien mit Temperaturanstieg. Starken paravertebrale Druckschmerzhaftigkeit. Die Computertomographie zeigt einen paravertebralen Abszess. Nach 14 tagiger Behandlung mit Breitband Antibiotika, normaler CT-Befund und Rückgang der Beschwerden.

Fall 20 (Klinik 21) **PARAVERTEBRALER ABSZESS.**
Verfahren: Keine Allergietestung. Keine Pramedikation. Intubationsnarkose. Chemonukleolyse in Höhe L4-L5.
Komplikation: Sieben Tage nach der Chemonukleolyse starke Lumbalgien und Temperaturanstieg. Die lumbale Computertomographie zeigt einen paravertebralen Abszess,der sich nach 2 Wochen Bettruhe und Antibiotika zuruckbildet.

Fall 21 (Klinik 22) **PERITONEALE REIZREAKTION**
Verfahren: Keine Allergietestung. Keine Pramedikation. Intubationsnarkose. Chemonukleolyse in Höhe L4-L5.
Komplikation: Dreizig Minuten nach der Injektion des Chymopapains Bauchschmerzen mit Anzeichen peritonealer Reizung unklarer Atiologie für die Dauer von 24 Stunden. Spontanes Nachlassen nach Defakation. Wegen persistierender Lumboischialgie muß nach 2 Wochen offen operiert werden, wobei ein frei sequestrierter Bandscheibenvorfall gefunden wird. Die peritoneale Reizung in diesem Fall könnte durch ein Extravasieren des Enzyms in den Retroperitonealraum möglicherweise mit sekundären paralytischen Ileus erklärt werden.

Fall 22 (Klinik 23) **ERYTHEM ALS SPÄTREAKTION.**
Verfahren: Keine Allergietestung. Prämedikation mit Diphenhydramin und Cimetidin. Intubationsnarkose. Chemonukleolyse in Höhe L4-L5. Keine Allergie in der Anamnese.
Komplikation: Zwei Wochen nach der Chemonukleolyse juckende Hautauschlage, die nach einer Woche Behandlung mit Antihistaminika nachlassen.

Fall 23 (Klinik 24) **DISCITIS.**
Verfahren: Es wurde ein Hauttest mit negativem Ergebnis durchgefuhrt. Keine Pramedikation. Lokalanasthesie. Chemonukleolyse in Höhe von L4-L5 und L5-S1.
Komplikation: Nach Injektion des Enzyms anhaltende Lumbalgien, die auf analgetische Behandlung nur wenig nachlassen. Einen Monat nach der Chemonukleolyse ergibt eine konventionelle Tomographie der LWS die charakteristischen Veranderungen einer Discitis in Höhe L4-L5. **(Abbildung 13).** Behandlung mit Bettruhe (Gipsbett) fur 40 Tage. Nach Ablauf dieser

Zeitspanne symptomfrei entlassen.

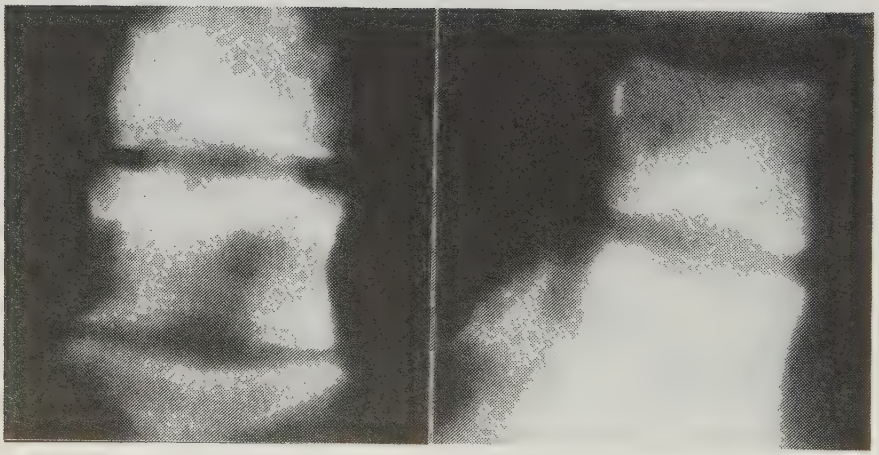


Abbildung 13:
Discitis einen Monat nach der Chemonukleolyse mit Chymopapain.

Fall 24 (Klinik 24) **HYPOTONE KRISE**
Verfahren: Keine Allergietestung. Prämedikation mit Diphenhydramin, Cimetidin und Corticoid. Intubationsnarkose. Chemonukleolyse in Hohe L4-L5 und L5-S1. Keine Allergie in der Anamnese.
Komplikation: Wahrend der Chemonukleolyse fünfminutiger Blutdruckabfall um 50 mmHg, welcher sich gleich nach Verabreichung von Adrenalin normalisiert.

Fall 25 (Klinik 24) **HYPOTONE KRISE**
Verfahren: Hauttest mit negativem Ergebnis. Keine Prämedikation. Lokalanasthesie. Discographie. Chemonukleolyse in Höhe L5-S1. Keine Allergie in der Anamnese.
Komplikation: Intraoperativer Blutdruckabfall um 30 mmHg fur funf Minuten, der sich jedoch spontan normalisiert.

Fall 26 (Klinik 24) **HAUTRÖTUNG.**
Verfahren: Keine Allergietestung. Prämedikation mit Chlorphenoxamine. Cimetidin und Prednisolon. Intubationsnarkose. Discographie. Chemonukleolyse in Hohe L5-S1. Keine Allergie in der Anamnese.
Komplikation: Am Tag nach der Chemonukleolyse sehr leichte, einem Kontaktekzem ahnliche, Hautreaktion an den Fingerkuppen. Beschwerdefreiheit 48 Stunden nach symptomatischer Behandlung mit Antihistaminika.

Fall 27 (Klinik 24) **ANAPHYLAKTISCHE REAKTION (AUF KONTRASTMITTEL?)**
Verfahren: Keine Allergietestung. Pramedikation mit Chlorphenoxamine, Cimetidin und Prednisolon. Discographie. Intubationsnarkose. Chemonukleolyse in Hohe L4-L5 und L5-S1. Keine Allergie in der Anamnese.

Komplikation: Einige Stunden nach der Chemonukleolyse allergischer Schock mit Abfall des arteriellen Druckes auf 70/50 mm Hg. Normalisierung 5 Minuten nach Gabe von Adrenalin und Corticoiden. Monate spater ist eine Mielographie erforderlich, die zu einer ahnlichen Reaktion fuhrt, was den Verdacht auf Kontrastmittelallergie zulaßt.

Fall 28 **URTIKARIA.**
Verfahren: Positiver Hauttest bei Chymopapain (positiv für Chymodiactin jedoch negativ fur Discase). Pramedikation mit Chlorphenoxamine, Cimetidin und Prednisolon. Lokaloanasthesie. Chemonukleolyse in Hohe L4-L5 (Discase). Allergieerscheinungen, wie Kontrastmittelallergie und Heuschnupfen, waren bekannt.
Komplikation: Am Tag nach der Chemonukleolyse leichte generalisierte Hautreaktion in Form von Juckreiz und Erythem. Nach ein bis zwei Tagen spontane Beschwerdefreiheit.

Fall 29 (Klinik 24) **ERYTHEM, PERIORBITALES ÖDEM ALS SPÄTREAKTION.**
Verfahren: Positiver Hauttest fur Chymopapain (Chemodiactin und Discase). Pramedikation mit Chlorphenoxamine, Cimetidin und Prednisolon. Lokalanasthesie. Chemonukleolyse in Hohe L4-L5. Keine Allergie in der Anamnese.
Komplikation: Sechs Tage nach Chemonukleolyse leichter generalisierter Juckreiz, Erythem und periorbitales Odem. Beschwerdefreiheit nach 2-tagiger Behandlung mit Antihistaminika.

Fall 30 (Klinik 24) **ERYTHEM, PERIORBITALES ÖDEM ALS SPÄTREAKTION.**
Verfahren: Negativer Hauttest. Keine Pramedikation. Lokal-

anasthesie. Chemonukleolyse in Hohe L4-L5 und L5-S1. Keine Allergie in der Anamnese.
Komplikation: Elf Tage nach Chemonukleolyse Juckreiz. Erythem und periorbitales Odem. Vollstandige Ruckbildung nach zweitagiger Behandlung mit Antihistaminika.

3.3 ANALYSE DER ERGEBNISSE

Unsere Ergebnisse stammen aus der Analyse der Daten von insgesamt 1286 Patienten, die in Deutschland vor dem 30. Juni 1984 einer Chemonukleolyse unterzogen wurden (Tabelle 2). Bei 30 Patienten, traten Komplikationen auf.

+--+
: Das entspricht einer **allgemeinen Komplikationsrate** (over-:
: all complication rate) von 2,3%. :
+--+

3.3.1 Anzahl der injizierten Ebenen

Insgesamt wurden 1513 Bandscheiben injiziert (Tabelle 3). (Bei einigen Patienten wurden mehrere Etagen behandelt). Erwartungsgemaß überwogen die Ebenen L4-L5 und L5-S1.

Das entspricht einer Injektionsrate von 1,2 Bandscheiben pro Patient.

Tabelle 3

VERTEILUNG DER INJIZIERTEN EBENEN

Injizierte Ebene	Anzahl	%
L2-L3	3	0,2
L3-L4	90	6,0
L4-L5	840	55,5
L5-S1	580	38,3
Gesamt	1513	100

3.3.2 Allergietestung

Von den 1286 Patienten unserer Untersuchung, wurden 369 (29%) einem Hauttest hinsichtlich der Allergie gegen Chymopapain unterzogen. Bei 5 Patienten ergab sich eine positive Reaktion auf Chymopapain (Tabelle 4).

Das entspricht einer primaren Empfindlichkeitsrate auf Chymopapain von 1,4% unter der untersuchten Bevolkerung.

Tabelle 4

HAUTTEST AUF CHYMOPAPAIN VOR DER CHEMONUKLEOLYSE

Hauttest	Patientenanzahl	%
positiv	5	1.4
negativ	364	98.6
Gesamt	369	100

3.3.3 Prämedikation

Eine Pramedikation wurde routinmässig an 604 Patienten (47%) vorgenommen. Die Art dieser Pramedikation geht aus der Tabelle 5 hervor.

Tabelle 5

PRAMEDIKATION VOR CHEMONUKLEOLYSE

Pramedikation	Fallzahl	%
H1 Blockern	22	3,6
H2 u.H2 Blockern	149	24,7
Corticoide	254	42,1
H1, H2 Blockern und Corticoide	179	29,6
Gesamt	604	100

3.3.4 Anästhesie

Die Anasthesieart bei dem untersuchten Krankengut ist in Tabelle 6 wiedergegeben. Es sei bemerkt, daß die meisten der unter Lokalanasthesie behandelten Patienten wahrend der Enzyminjektion Diazepam oder Flunitrazepam zusammen mit Fentanyl bekamen, eine Kombination die oftmals als Neuroleptanalgesie bezeichnet wird.

Tabelle 6

ANASTHESIE VOR CHEMONUKLEOLYSE

Anasthesie	Fallzahl	%
Intubationsnarkose	601	47
Lokalanasthesie	623	48
Periduralanasthesie	62	5
Gesamt	1286	100

3.3.5 Komplikationen

Wie schon erwähnt, ergaben sich Komplikationen bei 30 Patienten (2,3%). Art und relative Häufigkeit dieser Komplikationen sind in Tabelle 7 dargestellt. Daraus geht hervor:

+--+
: Die allergischen (1,60%) und durch fehlerhafte Methodik: :
: (0,47%) bedingten Komplikationen der Chemonukleolyse: :
: überwiegen deutlich über die unspezifischen (0,23%) :
+--+

+--+
: Todliche Komplikationen sind nicht aufgetreten. :
+--+

Die meisten Komplikationen waren leicht und konnten mit üblichen Behandlungsmassnahmen behoben werden.

Tabelle 7

HAUFIGKEIT UND ART DER KOMPLIKATIONEN
DER CHEMONUKLEOLYSE

Komplikationen	Fallzahl	%
Allergisch bedingte	21	1.60
Anaphylaktische oder Anaphylaktoide Reaktion	4	0.31
Hypotone Krise	2	0.16
Angioneurotisches Odem	1	0.08
Hautrötung	4	0.31
Urtikaria	3	0.23
verschiedene Spatreaktion	7	0.54
Technisch bedingte	6	0.47
Discitis	3	0.23
Paravertebraler Abszess	2	0.16
Peritoneale Reizreaktion	1	0.08
Unspezifische	3	0.24
Trombophlebitis	1	0.08
Harnverhaltung	1	0.08
Blasenblutung	1	0.08
Gesamt	30	2.30

3.3.6 Verhütung der Komplikationen

3.3.6.1 Einfluß der durchschnitlichen Anzahl injizierter Ebenen pro Patient auf die Komplikationen.

Aus Tabelle 8 geht hervor:

+--+
: Es besteht keine Beziehung zwischen durchschnittlicher:
: Anzahl injizierter Ebenen pro Patient und der Komplika-:
: tionshäufigkeit. :
+--+

Tabelle 8

ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DURCHSCHNITTLICHER ANZAHL INJIZIERTER EBENEN PRO PATIENT UND KOMPLIKATIONSHAUFIGKEIT.

Anzahl injizierter Ebenen pro Patient	Anzahl der Patienten	Anzal der Komplikationen	%
1	161	4	2,5
1,01-1,05	235	6	2,6
1,06-1,1	54	5	9,2
1,11-1,15	160	1	0,6
1,16-1,2	101	1	0,9
1,21-1,25	18	1	5,5
1,26-1,3	372	8	2,2
1,31-1,35	128	1	0,8
1,36-1,4	57	3	5,3
Gesamt	1286	30	

3.3.6.2 Einfluß der absoluten Anzahl injizierter Ebenen auf das Auftreten von Komplikationen.

Tabelle 9 zeigt die verschiedenen Komplikationen in Bezug auf die Anzahl der injizierten Ebenen: 20 Komplikationen (67%) ergaben sich bei Patienten, bei denen nur ein Zwischenwirbelraum injiziert wurde. Daraus geht hervor:

: Es besteht kein Zusammenhang zwischen Anzahl injizierter: : Ebenen und Komplikationshaufigkeit bei der Chemonukleoly-: : se. :

Tabelle 9

EINFLUSS DER ABSOLUTEN ANZAHL INJIZIERTER EBENEN AUF DAS AUFTRETEN VON KOMPLIKATIONEN.

Komplikationen	Injektion in 1 Ebene	Injektion in 2 Ebenen
Allergisch bedingte	13	8
Anaphylaktische / Anaphylaktoide Reaktion	3	3
Angioneurotisches Odem	0	1
Hautrotung	3	1
Urtikaria	3	0
Spatreaktion	4	3
Technisch bedingte	5	1
Discitis	2	1
Paravertebraler Abszess	2	0
Peritoneale Reaktion	1	0
Unspezifische	2	1
Trombophlebitis	1	0
Harnverhaltung	1	0
Blasenblutung	0	1
Gesamt	20	10

3.3.6.3 Wirksamkeit des Hauttests vor Chemonukleolyse bei der Verhütung allergischer Komplikationen.

Wie aus Tabelle 10 ersichtlich, kam es nur bei 2 von 364 Patienten (0.54%) mit negativem Hauttest zu allergischen Reaktionen, während solche Reaktionen bei 2 von 5 Patienten (40%) mit positivem Hauttest auftraten. Von den 5 Patienten mit positivem Hauttest reagierten 3 positiv auf Chymodiactin, 1 auf Discase und 1 auf beide Chymopapainpraparate. Die 4 Patienten mit positiven Hautreaktion gegen Chymodiactin oder Discase wurden alternativ mit dem jeweils negativem Testpraparat behandelt, nach Pramedikation mit H1 und H2 Blockern sowie Corticoiden. Bei einem davon (Fall 28) kam es zu einer Urtikaria. Der Patient mit positivem Hauttest auf Discase und Chymodiactin (Fall 29) war, unter Hinweis auf die möglichen Risiken, mit seinem ausdrucklichen Einverstandnis mit Discase behandelt worden und hatte eine Spätreaktion.

Diesen Ergebnissen zufolge kommt dem Hauttest eine große Bedeutung bei der Verhütung allergischer Komplikationen zu. Bei den 917 Patienten, bei denen kein Hauttest durchgefuhrt wurde, fanden 17 allergische Komplikationen statt. Dies entspricht einer Rate von 1.85%, mehr als das dreifache der 0.54% allergischer Komplikationen bei den 364 Patienten mit negativem Hauttest.

Allergische Reaktionen traten bei 0,54% der Patienten mit negativem Hauttest, bei 1,85% der Patienten ohne Hauttest und bei 40% der Patienten mit positivem Hauttest auf.

Tabelle 10

WIRKSAMKEIT DES HAUTTESTS VOR CHEMONUKLEOLYSE BEI DER VERHUTUNG ALLERGISCHER KOMPLIKATIONEN.

Hauttest	Fallzahl	Komplikationen	%
positiv	5	2	40,0
		Urtikaria 1	
		Spatreaktion 1	
negativ	364	2	0,54
		Hypotone Krise1	
		Spatreaktion 1	

3.3.6.4 Einfluß von Pramedikation auf die Haufigkeit allergischer Komplikationen.

Tabelle 11 zeigt, daß von den 604 routinemassig pramedizierten Patienten 11 (1.82%) allergische Komplikationen er-

litten. Von den 682 Patienten die ohne Pramedikation der Chemonukleolyse unterzogenen wurden, hatten 10 (1,46%) eine allergische Komplikation. Wir folgern:

+--+
: Die Pramedikation verringert nicht die Anzahl allergi-:
: scher Komplikationen nach Chemonukleolyse. :
+--+

Auch wurde kein Unterschied in Schweregrad der Komplikationen bei den beiden Gruppen beobachtet.

Tabelle 11

EINFLUSS VON PRAMEDIKATION AUF DIE HAUFIGKEIT ALLERGISCHER KOMPLIKATIONEN

Prämedikation	Fallzahl	Komplikationen
H1 Blocker	22	0
H1 u. H2 Blocker	149	2
		Anaphylaktische R. 1
		Spätreaktion 1
Corticoide	254	3
		Anaphylaktische R. 1
		Hautrötung 2
H1, H2, Corticoide	179	6
		Anaphylaktische R. 1
		Hypotone Krise 1
		Hautrötung 2
		Urtikaria 1*
		Spätreaktion 1*
Gesamt	604	11 (1,82%)

* Patienten mit positivem Hauttest auf Chymopapain.

3.3.6.5 Einfluß von Anästhesieart auf Komplikationshäufigkeit.

Wie Tabelle 12 zeigt, fanden sich unter 601 Intubationsnarkosen 19 (3,16%) Komplikationen und bei 623 Lokalanasthesien 11 (1,76%).

+--+
: Die Komplikationen der Chemonukleolyse sind bei Intuba-:
: tionsnarkose zweimal häufiger als unter Lokalanasthesie. :
+--+

Unter Periduralanasthesie wurde keine Komplikation der Chemonukleolyse beobachtet, die Patientenzahl ist allerdings zu gering um Folgerungen zu erlauben.

Tabelle 12

EINFLUSS VON ANASTHESIEART AUF
KOMPLIKATIONSHAUFIGKEIT

Anästhesieart	Fälle	Komplikationen			Gesamt
		Aller.	Techn.	Unsp.	
ITN	601	14	4	1	19
LA	623	7	3	1	11
PA	62	0	0	0	0
Gesamt	1286	21	7	2	30

ITN = Intubationsnarkose
LA = Lokalanästhesie
PA = Periduralanasthesie

4. BESPRECHUNG

Die Komplikationen der Chemonukleolyse werden in der Literatur mit etwa 3% angegeben (Tabelle 13).

Tabelle 13

KOMPLIKATIONEN DER CHEMONUKLEOLYSE

Autoren		Fallzahl	Komplikationen %
FORD	(1964)	126	0.8
SMITH	(1969)	207	4,7
STEWART	(1969)	40	10.0
DAY	(1969)	135	2,2
SCHOEDINGER	(1971)	200	0.5
MACNAB	(1971)	100	3,0
GRAHAM	(1974)	90	6,8
DAY	(1974)	876	1,6
SULLIVAN	(1975)	19	5.3
ONOFRIO	(1975)	72	4,2
WILTSE	(1975)	500	3,2
WATTS	(1975)	100	4,0
MAROON	(1976)	48	10.4
BROWN	(1976)	30	10.0
JAVID	(1980)	124	0.8
McCULLOCH	(1981)	79	2,5

Sie konnen grundsätzlich in drei grosse Gruppen eingeteilet werden:

1. allergisch bedingte , d. h. auf das Enzym bezogene,

2. technisch bedingte , d. h. von der Punktion des Zwischenwirbelraumes abhangig, zu denen die neurologischen und die entzundlichen Komplikationen gehören, und

3. unspezifische, die nicht unmittelbar mit der Chemonukleolyse als solche in Verbindung stehen.

Die Mortalität der Chemonukleolyse (anaphylaktische und neurologische Komplikationen) wird in den Vereigniten Staaten auf ungefähr 0,02% geschatzt (AGRE 1984). In 1977 hatte WATTS über eine 0,05% Mortalitat berichtet.

Während allergische Reaktionen auf das Chymopapain in den letzten Jahren nicht mehr so häufig und weniger gefährlich auftraten (HALL 1983), zeigte sich eine Tendenz zur Zunahme technischer Komplikationen, was mit der marktorientierten Propagierung des Verfahrens zusammenhangen dürfte.

Die vorliegende multizentrische, retrospektive Untersuchung umfasst 1286 Patienten, die vor dem 30. Juni 1984 in Deutschland der Chemoinukleolyse unterzogen wurden und katamnestisch erfasst werden konnten.

Obwohl sich die allgemeine Komplikationsrate von 2,3% in unserem Patientengut von den etwa 3% in der Literatur auf den ersten Blick nicht sehr unterscheidet, ist eine detaillierte Analyse notwendig.

4.1 ALLERGISCH BEDINGTE KOMPLIKATIONEN

Als korperfremdes, pflanzliches Eiweiß ruft das Chymopapain bei etwa 1,5% der Patienten eine allergische Reaktion unterschiedlichen Schweregrades hervor (GARVIN 1965, WATTS 1977, McCULLOCH 1983, BROCK 1984). Diese Komplikation, die sich bei 1,6% unserer Patienten ergab, stellt eine enzymspezifische Immunantwort des gegen Chymopapain empfindlichen Patienten dar (MAYER 1985). Die Uberempfindlichkeitsreaktionen konnen bis zum anaphylaktischen Schock mit Todesfolge reichen (DI MAIO 1976, WATTS 1977, SMITH 1964, HALL 1983). Da die Gesamtkomplikationsrate der Chemonukleolyse bei etwa 3% liegt, ist die enzymspezifische Allergie fur nahezu die Hälfte aller Komplikationen verantwortlich (McCULLOCH 1983). In unserer Serie hingegen, waren von 30 Komplikationen nicht weniger als 21 (70%) allergisch bedingt. In anderen Worten, nur 30% der von uns beobachteten Komplikationen waren nicht allergisch bedingt.

Im Folgenden sollen die allergisch bedingten Komplikationen näher besprochen werden:

4.1.1 Anaphylaktische Reaktionen

Die Anaphylaktische Reaktion ist die schwerwiegendste allergische Komplikation der Chemonukleolyse. Ihre Häufigkeit hat im Laufe der Zeit abgenommen. Sie betrug 1979, als man Chymoapain mit einer inaktiven Zusammensetzung von EDTA und Natrium Metabisulphit (Travenol Lab.) anwandte, 1,5% bei 16.985 Patienten. McCULLOCH berichtet 1980 bei Auswertung von 2000 Fallen uber eine Haufigkeit von 0,6% (McCULLOCH 1980). 1984 ergab eine Untersuchung von 28.924 Patienten (Smith Lab.) eine anaphylaktische Reaktion bei 0,7% (McDER-

MOTT 1985). In unserer Serie beobachten wir diese Komplikation bei 0,47% der Patienten, was der Ziffer von 0,35%, die HALL (1983) angibt, sehr nahe kommt.

Die anaphylaktische reaktion hat einen Mortalitätsrate von 0,15% , wobei es sich vorwiegend um nicht pramedizierte und unter Intubationsnarkose injizierte Patienten handelte (MOSS 1984). Auch die Mortalitatsrate als Folge anaphylaktischer Reaktion hat signifikant abgenommen: bei den ersten Auswertungen betrug sie 1:800, jetzt liegt sie bei 1:25.000 (AGRE 1984).

Die anaphylaktische Reaktion ist bei Frauen haufiger (1,2%) als bei Mannern (0,4%) und unter Intubationsnarkose zweimal häufiger (0,9%) als unter Lokalanästhesie (0,4%) (AGRE 1984).Letzteres ergab sich auch bei unserer Serie. Die Haufigkeit der allergischen Komplikationen ist von der Anzahl injizierter Ebenen unabhangig. Dies weist erwartungsgemaß darauf hin, daß das Auftreten einer allergischen Reaktion unabhangig von der injizierten Chymopapainmenge ist. 83% der anaphylaktischen Reaktionen auf Chymopapain (intradiskal) treten innerhalb von 10 Minuten, 95% innerhalb von 20 Minuten auf (MOSS 1985). Die Liste der Sensibilisierungsfaktoren ist groß (SCHODINGER 1971, MACNAB 1971, KAPSALIS 1978, MONERET-VAUTRIN 1983, BROCK 1984, BERNSTEIN 1984) (Tabelle 14).

Tabelle 14

SENSIBILISIERUNGSFAKTOREN BEI CHEMONUKLEOLYSE MIT CHYMOPAPAIN.

Lebensmittel	Fleischzartmacher
	Papayafrucht
	Klärmittel des Bieres
Pharmazeutika	Zahnpasta
	Enzymatische Verdauungshilfe
	Kosmetika
	Kontaktlinsenreiniger
Industrieerzeugnisse	Gerbstoffe
	Chemische Reagenzien

Verschiedene Maßnahmen und Strategien wurden vorgeschlagen um die Morbiditat und Mortalitat allergisch bedingter Nebenreaktionen zu senken:

4.1.1.1 Auswahl der Patienten

Als ungeeignet fur die Chemonukleolyse wegen des zu hohen Risikos einer allergischen Komplikation gelten Allergiker (LAXENAIRE 1984) (unter unseren 21 Patienten mit allergischen Komplikationen hatten 2 eine Allergieanamnese) ebenso wie Patienten mit Coronaraffektionen, cardiozirkulatorischer Insuffizienz und Patienten die mit Betablockern behandelt werden (JACOBS 1981, HANNAWAY 1983).

4.1.1.2 Allergietestung

Diese Testung soll die Patienten, die gegen Chymopapainempfindlichen sind, noch vor der Chemonukleolyse identifizieren. Zur Zeit befinden sich zwei in "vitro" Verfahren in der klinischen Erprobung: der RAST (Radio Allergo Sorbent Test) und der ChymoFAST (Fluorescent Allergo Sorbent Test) (KAPSALIS 1978, TSAY 1984). Sie ermoglichen den Nachweis spezifischer IgE-Antikorpertiter gegen Chymopapain im Patientenserum. Die jungsten Erfahrungen mit dem ChymoFAST ergeben bei trotz großer Testspezifitat (99%) lediglich eine Empfindlichkeit (Sensitivity) von 47% bei der Erfassung von Patienten, die im Anschluss an die Chemonukleolyse eine allergische Sofortreaktion erleiden (TSAY 1984). Nachteile dieses Tests sind seine hohen Kosten, der technische Aufwand, die Tatsache daß keine "Sofortergebnisse" erhaltlich sind und daß ein negativer Test einen anaphylaktischen Schock nicht sicher ausschließt.

Als Alternative zu den in "vitro" Tests bietet sich der Hauttest an. Er stutzt sich auf den Prinzipien des traditionellen Pricktest (Einbringen des Allergens in die Epi-

dermis), wodurch eine urtikarielle IgE vermittelte Soforttreaktion hervorgerufen wird, die sich durch Auftreten einer Hautquaddel sowie eines Erythems äussert. (MAYER 1985, McCULLOCH 1985).

Die hohe Effizienz und Zuverlässigkeit der Hauttestung bei der Verhutung allergischer Komplikationen der Chemonukleolyse wird in unserem Krankengut eindrucksvoll durch die Tatsache dokumentiert, daß solche Komplikationen nur bei 0,54% der Patienten mit negativem Hauttest aber bei 40% der Patienten mit positivem Hauttest beobachtet wurden.

4.1.1.3 Prämedikation

Es ist bekannt, daß das Histamin der Hauptmittler menschlicher Anaphylaxie ist. (MICHELASSI 1982, MOSS 1984, BEAUPRE 1984, OWEN 1984).

Durch Gabe von H1 und H2 Blockern gelingt es, die cardiovaskulären Veränderungen durch exogen verabreichtes oder endogen freigesetztes Histamin zu verhindern (LORENZ 1978, LEVI 1982, KALINER 1982), nicht die immunologisch vermittelte Anaphylaxie (LORENZ 1981, PHILBIN 1982, MOSS 1983).

Als Folge dieser Überlegungen wurden in den Vereinigten Staaten 93% der Patienten vor der Chemonukleolyse mit H1 und H2 Blockern pramediziert (AGRE 1984, DOENICKE 1985, McDERMOTT 1985). Tabelle 15 zeigt, daß die Häufigkeit anaphylaktischer Reaktionen dennoch gleich geblieben oder nur wenig gesunken ist, daß aber eine merkliche Verminderun der Mortalität durch Anaphylaxie eintrat (McDERMOTT 1985).

Tabelle 15

MORTALITATSRATE INFOLGE
ANAPHYLAKTISCHE REAKTIONEN

	Untersuchungs-serie aus Illinois	Beobachtungen nach Freigabe durch die FDA
Anaphylaktische Reakt.	13 (0,87%)	194 (0,67%)
Mortalität	2	2
Patientenanzahl	1498	29.075
Mortalitätsrate	1:749	1:14.538

(nach McDERMOTT, 1985)

Unsere Ergebnisse (1,82% allergische Komplikationen bei Pramedikation gegen 1,46% ohne Pramedikation), erlauben nicht, der Pramedikation einen Wert bei der Verhütung allergischer Komplikationen der Chemonukleolyse zuzuschreiben.

4.1.1.4 Art der Anästhesie

Die ursprünglichen Emphelungen,die Chemonukleolyse in Intubationsnarkose durchzufuhren, stutzten sich auf den gedanken, daß bei Auftreten eines anaphylaktischen Schocks das Glotisodem und der Schockzustand verhindert oder besser behandelt werden konnen. McCULLOCH bevorzugte jedoch schon 1980 die Lokalanasthesie, da sie u. a. bereits die Erkennung prodromaler Schockzeichen und ein zeitigeres therapeutisches Eingreiffen gestattet (McCULLOCH 1980). Neuerliche Untersuchungen zeigen in der Tat, daß die Haufigkeit der anaphylaktischen Reaktionen unter Lokalanasthesie deutlich geringer ist als unter Intubationsnarkose (HALL 1983, AGRE 1984, DOENICKE 1985, McDERMOTT 1985) (Tabelle 16)

Tabelle 16

HAUFIGKEIT DER ANAPHYLAXIE IM ABHANGIGKEIT VON GESCHLECHT UND VON ART DER ANASTHESIE

Anasthesieart	Manner		Frauen		Gesamt
	n	%	n	%	%
Intubationsnarkose	58/11266	0,5	93/6535	1,4	0,8
Lokalanasthesie	10/4294	0,2	17/2274	0,7	0,4

(nach McDERMOTT 1985)

Wir beobachteten 6 anaphylaktische Reaktionen, 2 unter Lokalanasthesie und 5 in Intubationsnarkose (der Fall mit angioneurotischem Ödem einbegriffen) (Tabelle 16).

Tabelle 17

HAUFIGKEIT ANAPHYLAKTISCHER REAKTIONEN IN ABHANGIGKEIT VON ANASTHESIEART.

Anästhesieart	Anaphylaktische Reaktion	
	n	%
Lokalanästhesie	2/623	0,32
Intubationsnarkose	5/601	0,83

4.1.2 Angioneurotisches Ödem

Diese allergische Reaktion ergibt sich haufig nach der Chemonukleolyse und scheint ein Bestandteil der anaphylaktischen Reaktion zu sein, auch wenn sie gelegentlich unabhangig davon beschrieben wird (McCULLOCH 1983). Bei unserer Untersucung ergab sie sich als Reaktion bei einem Patienten (0,08%).

4.1.3 Hautrötung und Urtikaria

Wir beobachteten diese Komplikationen bei 7 Patienten (0,54%). Vier hatten eine Hautrötung (0,31%) und 3 eine Urtikaria (0,23%). WATTS (1977) berichtete über einer Haufigkeit von 0,7% dieser Komplikationen.

4.1.4 Spätreaktion

Diese ist die häufigste allergische Reaktion nach der Chemonukleolyse und scheint zweimal haufiger als die anaphylaktische zu sein (WATTS 1977, McCULLOCH 1983). Bei unserem Krankengut betrug ihre Haufigkeit etwa 0,54 %, d. h. sie lag geringfugig uber der der anaphylaktischen Reaktion (0,47%) und trat 7 bis 14 Tage nach Einspritzung von Chymopapain auf. Es wird angenommen, daß die Spatreaktion durch eine Sensibilisierung nach der Chemonukleolyse entsteht, da das Chymopapain noch 7 Tage nach der Verabreichung in der Zirkulation verbleiben kann. Das Enzym verbleibt gewohnlich 3 Tage im Plasma, es haben sich jedoch Fälle gezeigt, bei denen Enzymreste noch nach mehr als 7 Tagen festgestellt werden konnten (MOSS 1984).

4.2 TECHNISCH BEDINGTE KOMPLIKATIONEN

Als "technisch bedingte Komplikationen" verstehen wir diejenigen, die durch methodische Fehler bei der Durchfuhrung der Chemonukleolyse verursacht werden. Es handelt sich dabei zumeist um Punktionsfehler.

Die technisch bedingten Komplikationen der Chemonukleolyse sind in der Regel neurologische Komplikationen, konnen jedoch auch anderen Art sein (z. B. retroperitoneales Hamatom).

4.2.1 Neurologische Komplikationen

In den Vereinigten Staaten wurde bis Mai 1984 über 30 schwere neurologische Komplikationen bei etwa 70.000 Chemonukleolysen (0,04%) (BROWN 1969, EGURO 1983, AGRE 1984, DAVIS 1984, BUCHMAN 1985). MORRIS (1984) berichtet von ernsten neurologischer Komplikationen bei 30 von 80.000 Chemonukleolysen mit Chymopapain, was ebenfalls einer Haufigkeit von 0,04% entspricht. Diese Komplikationen waren folgende:

a. **Intracranielle Blutungen** in 8 Fallen, von denen 5 letal waren. Es handelte um 5 Subarachnoidalblutungen, 4 in Verbindung mit anderen Erkrankungen (1 Aneurysma und 3 arteriovenose Mißbildungen) sodaß die Blutung moglicherweise nicht auf das Enzym zuruckgefuhrt werden kann. Bei den ubrigen 3 Patienten handelte es sich um 2 Patienten mit intrazerebraler Blutung und um ein Koma unklarer Ursache.

b. **Tetraplegie** bei einem Patienten. Als Ursache wurde eine haemorrhagische Myelitis festgestellt wurde.

c. **Hemiparese** unklarer Ursache bei einem Fall.

d. **Paraparese oder Paraplegie** bei 20 Fallen. Die Krankheitsbilder ähnelten einer akuten Myelitis transversa.

Die meisten dieser Komplikationen sind offenbar durch fehlerhafte Punktion und Einbringen von Kontrastmittel und/oder Chymopapain in den Subarachnoidalraum verursacht worden (SMITH 1967, SUSSMAN 1975, BOUILLET 1983,AGRE 1984).

Bei 28 der 30 Patienten von MORRIS (1984) sollte vor der Chemonukleolyse eine Discographie durchgefuhrt werden. Bei 11 Fallen wurde nachtraglich, von unabhangigen Beobachtern, der Eintritt des Kontrastmittels (und des Chymopapains) in den Subarachnoidalraum dokumentiert. Diese Patienten zeigten gleich oder einige Stunden nach der Chemonukleolyse folgenden Symptome: starke Kopfschmerzen, Hypertonie, motorische oder sensible Ausfalle der unteren Extremitaten und Sphinkterstorungen. Die Lumbalpunktion ergab haemorrhagischen Liquor. Der Beweis, daß die gleichzeitige Injektion von Kontrastmittel und Chymopapain in den Subarachnoidalraum zu neurologischen Komplikationen fuhren kann, wurde experimentell am Pavian erbracht (McDERMOTT 1985).

Bei 15 der 30 (50%) obengenannten Patienten wurden zwei oder mehr Zwischenwirbelraume injiziert. Das ergibt eine sehr hohen Durchschnitt von mindestens **1,5 Injektionsebenen pro Patient** und konnte als Hinweis auf **diagnostische Unsicherheit** gewertet werden. Nicht ganz uberraschend ist dabei die Tatsache, daß (mit einer Ausnahme) **diese schweren Komplikationen Kollegen passiert sind, die nur anfängliche Erfahrungen mit der Chemonukleolyse hatten.** In unserem Krankengut wurden bei 227 Patienten mehr als eine Ebene injiziert ohne eine einzige neurologische Komplikation, ein ge-

wichtiges Argument fur die in Deutschland angewandte Einweisungsmethodik.

Ebenso erwahnenswert ist, daß von den 30 amerikanischen Patienten mit ernsthafte Komplikationen nach Chemonukleolyse 27 (90%) unter Intubationsnarkose der Chemonukleolyse unterzogen wurden. Dies bestätigt die Aussage, daß die Komplikationsrate der Chemonukleolyse in Intubationsnarkose hoher ist, da u. a. die Schmerzabwehr der Patienten ausgeschaltet ist.

Eine weitere - in der Regel nicht so schwere- technisch bedingte Komplikation der Chemonukleolyse, ist die Wurzelschadigung, vielleicht die haufigste neurologische Komplikation dieses Verfahrens (McCULLOCH 1983). Im Experiment konnte gezeigt werden, daß durch intraneurale Eispritzung von Chymopapain eine axonale Schadigung verursacht werden kann (MACKINNON 1984). Diese Komplikation laßt sich sicher verhindern, wenn die Chemonukleolyse in Lokalanasthesie durchgefuhrt wird, denn der wache Patienten ertragt die Perforation einer Wurzel nicht (McCULLOCH 1983). Eine weitere Erklarung für die Wurzelschadigung ist die Knickung und Guillotinierung der Wurzel, welche durch die Verengung des Zwischenwirbelloches nach der Chemonukleolyse entstehen kann. Ein solcher Mechanismus erklart allerdings nicht die akute Wurzelschadigung.

Im gesamten von uns untersuchten Krankengut ist glucklicherweise **keine einzige neurologische Komplikation** zu verzeichnen. Wie erwahnt ist dieser Umstand n. E. der in Deutschland verfolgten "restriktiven" Vermarktungsstrategie zu verdanken.

4.2.2 Retroperitoneale Haematom

Es handelt sich um eine sehr seltene Komplikation der Chemonukleolyse, die anfanglich mit Schmerzen und spater mit Abdominalkolik einhergeht. Warscheinlich kommt sie durch die Einspritzung des Enzyms in den Retroperitonealenraum zustande. Die Diagnose stuzt sich auf die klinische Symptomatik und die Computertomographie. Die in der Literatur beschriebenen Falle gingen spontan zuruck (WATTS 1977, McCULLOCH 1983).

Bei dem einzigen Fall unserer Kasuistik, der ebenfalls spontan zuruckging, beruht die Diagnose nur auf der klinischen Symptomatik. Obwohl die Computertomographische Bestatigung fehlt, haben wir diesen Fall aus Grunden der Genauigkeit in dieser Gruppe aufgenommen. Es entspricht einer Haufigkeit von 0,08%.

4.2.3 Discitis

Diese Komplikation ergibt sich bei weniger als 1% der Falle (McCULLOCH 1983) (Tabelle 18)

Tabelle 18

HAUFIGKEIT DER DISCITIS NACH CHEMONUKLEOLYSE

Autoren	Fallzahl	% der Discitis
WATTS (1977)	22:13.700	0,16
Travenol Lab. (1979)	10:16.985	0,06
McCULLOCH (1980)	3: 2.000	0,15
POSTACCHINI (1984)	1: 48	2,08

Obwohl die Moglichkeit besteht, daß ein Teil dieser Falle "chemisch" bedingt ist (LEVERNIEUX 1982), wie wir es bei der Chemonukleolyse mit Kollagenase nachweisen konnten (BROCK 1984), dürfte der uberwiegende Teil der Falle von Discitis nach Chemonukleolyse mit Chymopapain infektios sein. FRASER (1985) behauptet sogar, daß jede Discitis infektios ist, eine Behauptung die u. E. in dieser apodiktischen Form nicht haltbar ist. In unserem Krankengut ist die Discitishaufigkeit 0,23%. Sie durfte auf das unnachgiebige Insistierens auf strengste operative Asepsis bei der Chemonukleolyse zuruckzufuhren sein. Die Hande und die Patientenhaut werden bei uns 10 Minuten desinfiziert und das Injektionsfeld mit sterilen Tuchern und Plastik-Klebefolien zweischichtig abgedeckt.

4.2.4 Epiduraler/paravertebraler Abszess

Auch hier handelt es sich um eine sehr seltene Komplikation (TRAVENOL Lab. 1979, McCULLOCH 1983). Wie bei der Discitis nach Chemonukleolyse durften solche Falle ebenfalls vorwiegend durch eingebrachte Bakterien verursacht werden, obwohl ein "chemisch bedingter Abszess" durch Enzyminjektion oder Ausfluß von Enzym aus dem Zwischenwirbelraum in den Epiduralraum nicht mit Sicherheit auszuschließen ist.

In unserem Krankengut wurden 2 Falle (0,16%) von paravertebralen Abszess verzeichnet. Beide wurden computertomographisch bestatigt und bildeten sich spontan zuruck. Bei keinem dieser Falle war die Blutkultur positiv.

4.3 UNSPEZIFISCHE KOMPLIKATIONEN

In der Literatur werden Komplikationen wie Pneumonie,Cystitis, Infarkt, Thrombophlebitis und weitere in niedrigen Prozentsatzen beschrieben (WATTS 1977, McCULLOCH 1983). Es sei bemerkt, daß diese Komplikationen weit weniger haufiger als Folge der Chemonukleolyse als nach Operationen vorkommen. Das hangt n. E. mit mehreren Faktoren zusammen:

1. Die rasche Mobilisierung nach der Chemonukleolyse.

2. Das jungere Alter der Patienten, die einer Chemonukleolyse unterzogen werden und die damit verbundene bessere Allgemeinzustand.

3. Die Geringfügigkeit des Eingriffes selbst.

In unserem Krankengut sind solche Komplikationen bei insgesamt 3 Patienten (0,23%) aufgetreten: 1 Harnverhaltung, 1 Harnverhaltung mit sekundarer haemorrhagischer Cystitis und 1 Trombophlebitis. Alle wurden erfolgreich behandelt.

Da die unspezifischen Komplikationen in aller Regel unvorhersehbar und mit dem eigentlichen Eingriff, den sie begleiten, nicht unmittelbar verbunden sind, werden sie weder durch ein gewissenhaftes Training der Operateure noch durch die Vermarktungsstrategie zu beinflussen sein. Das erklart den zu erwartenden fehlenden Unterschied in der Rate unspezifischer Komplikationen zwischen der Literatur und unserem Krankengut.

5. SCHLUßBEMERKUNGEN

Die deutlich hohere Rate technisch bedingter Komplikationen der Chemonukleolyse nach der "Freigabe" des Chymopapains in den USA uberrascht nicht. Diese Komplikationsrate liegt deutlich uber diejenigen der Erprobungsphase vor der Zulassung in den USA, als die Benutzung des Enzyms auf wenige spezialisierte Zentren beschrankt war. Zwischenzeitlich ist die Rate der technisch bedingten Komplikationen auch in den Vereinigten Staaten wieder zuruckgegangen. Dafur gibt es verschiedene Ursachen, unter anderen:

1. zahlreiche Kollegen, denen die geschilderten technisch bedingten Komplikationen passierten, haben die Methode aufgegeben;

2. die allgemeine Erfahrung mit der Methode hat zugenommen;

3. die Indikation wird nicht mehr "großzugig" gestellt.

Da sich die Technik der Chemonukleolyse als solche nicht geandert hat, lag es nahe, solche technisch bedingten Komplikationen auf "menschlisches Versagen" bei (1.) Indikationsstellung, (2.) Durchführung der Chemonukleolyse und (3.) Bewaltigung aufgetretener Komplikationen zuruckzufuhren. Es war zu erwarten, daß diese 3 Komplikationsquellen (und Andere mehr) durch sorgfaltige Schulung der "Anwender" und durch gewissenschaften Vertrieb, gebundenen am klare Aufklagen reduziert werden konnen. Dank dem Verstandnis derjenigen Firmen, die in Deutschland das Chy-

mopapain vertreiben, ist es uns gelungen ein "Deutsches Modell" von Schulung und Vertrieb zu praktizieren. Die Ergebnisse unserer Untersuchung bestätigen in eindrucksvoller Weise die Richtigkeit unserer Auffasungen.

Die Bedeutung dieser Studie erstreckt sich weit uber das Gebiet der Chemonukleolyse. Sie hat exemplarischen Wert, da sie unseres Wissens die erste Studie dieser Art in der Literatur uberhaupt darstellt. Sie verdeutlicht die sorgfalt mit der die Gesundheitsbehörden die "Freigabe" neuer Methoden und Substanzen prufen sollten. Sie zeigt aber auch die große Verantwortung der Hersteller (und ihre "positive" oder "negative" Einflußmoglichkeiten) bei der Anwendung und dem Vertrieb neuer Techniken und Produkte.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Die Komplikationen der Chemonukleolyse und der Einfluß bestimmter Faktoren auf ihr Auftreten wurde durch Befragung von 44 neurochirurgischen und orthopadischen Kliniken in Deutschland untersucht. Die Untersuchung wurde auf die Zeitspanne bis zum 30 Juni 1984 beschränkt.

Zur Auswertung lagen die vollständigen Daten von 1286 Patienten aus 24 Kliniken vor. Komplikationen wurden bei insgesamt 30 (2,3%) Patienten beobachtet: 21 waren allergisch bedingt, 6 technisch bedingt und 3 unspezifisch. Todesfalle kammen nicht vor. Die Komplikationen waren eher leichten Charakteres und konnten mit ublichen Behandlungsmassnahmen erfolgreich behoben werden.

Es wurde versucht, die Faktoren herauszufinden, die das Auftreten von Komplikationen beeinflußt hatten. Daraus ergab sich folgendes:

1. Es besteht keine Beziehung zwischen Anzahl injizierter Ebenen pro Patient und Komplikationshäufigkeit.

2. Allergische Reaktionen traten bei 0.54% der Patienten mit negativem Hauttest, bei 1,85% der Patient ohne Hauttest und bei 40% der Patienten mit positivem Hauttest auf. Daraus ergibt sich, daß der Hauttest große Bedeutung in der Verhutung allergischer Komplikationen hat.

3. Die Pramedikation verringert nicht die Anzahl allergischer Komplikationen.

4. Die Komplikationen sind bei Intubationsnarkose zweimal häufiger als unter Lokalanasthesie.

5. Technisch bedingte Komplikationen wurden bei 0,47% beobachtet: Discitis (0,23 %), paravertebraler Abszess (0,16%) und peritoneale Reaktion (0,08%). In unserer Untersuchung ist glücklicherweise keine einzige neurologische Komplikation zu verzeichnen.

6. Wir glauben, daß dieser Umstand der in Deutschland verfolgte "restriktive" Strategie zu verdanken ist.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. AGRE K., WILSON R., BRIM M.,McDERMOTT D.
Chymodiactin postmarketing surveillance. Demographic and adverse experience data in 29.075 patients.
Spine 9: 479-485 (1984)

2. AGRE K.
Anaphylaxis from Chymopapain.
JAMA 251: 1953-1955 (1984)

3. APFELBACH H., JACOBS R.,RAY R.
Chemonucleolysis in the treatment of low back pain and sciatica.
Surg. Clin. North. Am 55: 181-197 (1975)

4. ARTIGAS J., BROCK M., MAYER H.
Complications following Chemonucleolysis with Collagenase.
J. Neurosurg. 61: 679-685 (1984)

5. BEAUPRE P., ROIZEN M., CAHALAN M., ALPERT R.
Hemodynamic and two-dimensional transesophageal echocardiographic analysis of an anphylactic reaction in a human.
Anesthesiology 60: 482-484 (1984)

6. BENOIST M., DEBURGE A., HERIPRET G., BUSSON J.
Treatment of lumbar disc herniation by chymopapain chemonucleolysis. A report on 120 patients.
Spine 7: 613-617 (1982)

7. BENOIST M., DEBURGE A., BUSSON J.
La chimionucleolyse dans le traitement des sciatiques par henie discale.
Presse Med. 13: 733-736 (1984)

8. BERNSTEIN I.
Adverse effects of chemonucleolysis.
JAMA 250: 1167-1168 (1983)

9. BERNSTEIN I., GALLAGHER J., GRAD M., BERNSTEIN I.
Local ocular anaphylaxis to papain enzyme contained in a contact lens cleansing solution.
J. Allergy Clin. Immunol. 74: 258-260 (1984)

10. BERNSTEIN I., GALLAGHER J., BERNSTEIN D.
Prospective evaluation of chymopapain sensitivity in patients undergoing chemonucleolysis.
J. Allerg. Clin. Immun. 73: 180-183 (1980)

11. BERTOLINI J., MILLER J., SPENCER D.
The effect of intervertebral disc space narrowing on the contact force between nerve root and a simulated disc protrusion.
Presented at the International Society for the Study of the Lumbar Spine Meeting, Toronto, June 1981.

12. BOUILLET R.
Comparison of chemonukleolysis vs. laminectomy.
Acta Orthop. Belg. 45: 15-32 (1979)

13. BOUILLET R.
Complications of discal hernia therapy. Comparative study regarding surgical therapy and nucleolysis by chymopapain.
Acta Orthop. Belg. 49: 48-77 (1983)

14. BROCK M., MAYER H., GORGE H.
Die Chemonukleolyse mit Chymopapain.
Dt. Arzteblatt 81: 2965-2970 (1984)

15. BROCK M., GORGE H., CURIO G.
Intradiscal pressure-volume response: a methodological contribution to chemonucleolysis.
J. Neurosurg. 60: 1029-1032 (1984)

16. BROWN J.E.
Clinical studies on chemonucleolysis.
Clin. Orthop. 67: 94-99 (1969)

17. BROWN M.
Chemonucleolyse with Discase. Technique, results, case reports.
Spine 1: 115-118 (1976)

18. BROWN M.
Intradiscal therapy -Chymopapain or Collagenase-.
Year Book Medical Publishers, Chicago (1983)

19. BRUNO L., SMITH D., BLOOM M., DOMINO K., BAGSHAW R.
Sudden hypotension with a test dose of chymopapain.
Anesth. Analg. 63: 533-535 (1984)

20. BUCHMAN A., WRIGHT R., WICHTER M., WHISLER W.
Hemorrhagic complications after the lumbar injection of chymopapain.
Neurosurgery 16: 222-224 (1985)

21. COCHETEUX P., DELFOSSE J., CHASTANET P.
La nucleolyse discale dans le traitement des sciatiques communes.
LARC.Med. 4: 543-550 (1984)

22. COLLIS J., GARDNER W.
Lumbar discography: An analysis of one thousand cases.
J. Neurosurg. 19: 452-461 (1962)

23. CRAWSHAW C., FRAZER A., MERRIAM A., MULHOLLAND R.
A comparision of surgery and chemonucleolysis in the treatment of sciatica.
Spine 9: 195-198 (1984)

24. DABEZIES E., BRUNET M.
Chemonucleolysis vs. laminectomy.
Orthopedics 1: 26-29 (1978)

25. DABEZIES E., BECK C., SHOJI H.
Current practice with chymopapain for treatment of herniated nucleus pulposus.
Orthopedics 6: 1621-1623 (1983)

26. DAVIS R., NORTH R., CAMPBELL J., SUSS R.
Multiple cerebral hemorrhages following chymopapain chemonucleolysis.
J. Neurosurg. 61: 169-171 (1984)

27. DAY P.
Lateral approach for lumbar diskogram and chemonucleolysis.
Clin. Orthop. 67: 90-94 (1969)

28. DAY P.
Early, interim, and long term observations on chemonucleolysis in 876 patients with special comments on the lateral approach.
Clin. Orthop. 99: 64-67 (1974)

29. DECLERCK G., HOOGMARTENS M.
Chymopapain chemonucleolysis. A follow-up study of 100 consecutive cases.
Acta Orthop. Belg. 50: 54-69 (1984)

30. DEUTMAN R.
Experience with chemonucleolysis in The Netherlands.
Royal Soc. Med. 72: 181-186 (1985)

31. DI MAIO V.
Two anaphylactic deaths after chemonucloelyis.
J. Forensic Sci. 21: 187-190 (1976)

32. DOENICKE A.
Histamine release in anesthesie and surgery. A systematic approach to risk in the perioperative period.
Int. Anesthesiology Clinic 23, Bd. 3 (1985)

33. DROUILLARD J., LAVIGNOLLE B., PHILIPPE J., ERESUE J.
Scanographie et chemonucleolyse des hernies discales.
J. of Radiol. 63: 267-272 (1982)

34. EGURO H.
Transverse myelitis following chemonucleolysis. Report of a case.
J. Bone Boint Surg. 65: 1328-1330 (1983)

35. EINARSON T., BOOTMAN J., SMITH G.
Chymopapain.
Drug Intell. Clin. Pharm. 18: 560-568 (1984)

36. EJESKAR A., NACHEMSON A., HERBERTS P., LYSELL E.
Surgery vs. chemonucleolysis for herniated lumbar diseases.
Clin. Orthop. 174: 236-242 (1983)

37. FEINBERG S.
The place of discography in radiology as based on 2320 cases.
Amer. J. Roentgenol. 9: 1275-1281 (1964)

38. FISHER M., MUNRO I.
Life-threatening anaphylactoid reactions to muscle relaxants.
Anaesth. Analg. 62:559-562 (1983)

39.. FORD L.
Clinical use of chymopapain in lumbar and dorsal disc lesion.
Clin. Orthop. 67: 81-85 (1969)

40. FRASER R.
Chymopapin for the treatment of intervertebral disc herniation. A preliminary report of a double-blind study.
Spine 7: 608-612 (1982)

41. GARVIN P.
Chymopapain: A pharmacologic and toxicologic evaluation in experimental animals.
Clin. Orthop. 42: 204-223 (1965)

42. GESLER R.
Pharmacologic properties of chymopapain.
Clin. Orthop. 67: 47-51 (1969)

43. GÖRGE H., CURIO G., BROCK M.
Chemonukleolyse als Alternative zur offenen chirurgischen Behandlung des lumbalen Bandscheibenvorfalles.
Dtsch. Med. Wschr. 109: 68-72 (1984)

44. GRAMMER L., RICKETTI A., SCHAFER M. PATTERSON R.
Chymopapain allergy: case reports and identification of patients at risk for chymopapain anaphylaxis.
Clin. Orthop. 188: 139-143 (1984)

45. HALL B., McCULLOCH J.
Anaphylactic reactios following the intradiscal injection of chymopapain under local anesthesia.
J. Bone Joint Surg. 65: 1215-1219 (1983)

46. HANNAWAY P., HOPPER G.
Severe anaphylaxis and drug-induced beta-blockade.
N. Engl. J. Med. 308: 1536-1538 (1983)

47. HARMS J.
One year experience with chemonucleolysis. In: Current concepts in chemonucleolysis.
Royal Soc. Med. 72: 155-166 (1985)

48. JACOBS R., RAKE G., FOURNIER D., CHILTON R.
Potentiated anaphylaxis in patients with drug-induced beta-adrenergic blockade.
J. Allergy Clin. Immunol. 68: 125-127 (1981)

49. JANSEN E., BALLS A.
Chymopapain: A new crystalline proteinase from papaya latex.
J. Biol. Chem. 137: 459-460 (1941)

50. JAVID M.
Treatment of herniated lumbar disk syndrom with chymopapain.
JAMA 243: 2043-2048 (1980)

51. JAVID M., NORDBY E., FORD L.
Safety and efficacy of chymopapain (Chymodiactin) in herniated nucleus pulposus with sciatica.
JAMA 249: 2489-2494 (1983)

52. KALINER M., SHELHAMER J., OTTESEN E.
Effects of infused histamine: correlation of plasma histamine levels and symptoms.
J. Allergy Clin. Immunol. 69: 283-289 (1982)

53. KAMBIN P., ABDA S., KURPICKI F.
Intradiskal pressure and volumen recording: evaluation of normal and abnormal cervical disks.
Clin. Orthop. 146: 144-147 (1980)

54. KAPSALIS A., STERN I., BORNSTEIN I.
Correlation between hypersensitivity to parenteral chymopapain and the presence of IgE anti-chymopapain antibody.
Clin. Exp. Immun. 33: 150-158 (1978)

55. KHALIFA P., BOISSONNAS A., GIRAUDET J., SERENI D.
Syndrome de la queue de cheval au decours d'une nucleolyse.
Rev. Rhum. Mal Osteoartic. 50: 311-313 (1983)

56. LAXENAIRE M., MONERET_VAUTRIN D., BOILEAU S.
Adverse reactions to intravenous agents in anesthesia in France.
Klin. Wschr. 60: 1006-1009 (1982)

57. LEAVITT F., GARRON D., WHISLER W., D'ANGELO C.
A comparison of patients treated by chymopapain and laminectomy for low back pain using a multidimensional pain scale.
Clin. Orthop. 146: 136-143 (1980)

58. LEVERNIEUX J.
Spondylodiscite amicrobienne a la suite d'une nucleolyse.
Rev. Rhum. Mal. Osteoartic. 49: 659-661 (1982)

59. LEVI R., CHENOUDA A., TRZECIAKOWSKI J., GUO Z.
Dysrhythmias caused by histamin release in guinea pig and human hearts.
Klin. Wschr. 60: 965-971 (1982)

60. LEVY J., ROCKOFF M.
Anaphilaxis to meperidine.
Anesth. Analg. 61: 301-303 (1982)

61. LICHTENSTEIN L., SCHLEIMER R., PETERS S.
Studies with purified human basophils and mast cells.
Monogr. Allergy 18: 259-265 (1983)

62. LORENZ W., DOENICKE A.
Histamine release in clinical conditions.
Mt Sinai J. Med. 45: 357-386 (1978)

63. MACKINNON S., HUDSON A., LLAMAS F., DELLON A.
Peripheral nerve injury by chymopapain injection.
J. Neurosurg. 61: 1-8 (1984)

64. MACNAB I., McCULLOUGH J., WEINER D.
Chemonucleolysis.
Can. J. Surg 14: 280-289 (1971)

65. MACNAB I.
Chemonucleolysis.
Clin. Neurosurg. 20: 183-192 (1973)

66. MAKART A., CECILE J., DESCHAMPS C.
Chemonucleolysis.
J. Belge Radiol. 65: 465-470 (1982)

67. MAROON J., HOLST R., OSGOOD C.
Chymopapain in the treatment of ruptured lumbar discs.
Preliminary experience in 48 patients.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry 39: 508-513 (1976)

68. MAYER H., BROCK M.
Chymopapain-Allergie. Die diagnostische Wertigkeit eines Hauttests vor und nach Chemonukleolyse.
Neurochirurgia 28: 51-56 (1985)

69. McCULLOCH J.
Chemonucleolysis.
J. Bone Joint Surg. 59: 45-52 (1977)

70. McCULLOCH J., WADDELL G.
Lateral lumbar discography.
Brit. J. Rad. 51: 498-502 (1978)

71. McCULLOCH J.
Chemonucleolysis: experience with 2000 cases.
Clin. Orthop. 146: 128-135 (1980)

72. McCULLOCH J.
Chemonucleolysis for relief of sciatica due to a herniated intervertebral disc.
Can. Med. Assoc. J. 124: 879-882 (1981)

73. McCULLOCH J., FERGUSON J.
Outpatient chemonucleolysis.
Spine 6: 606-608 (1981)

74. McCULLOCH J., MACNAB I.
Sciatica and chymopapain.
Baltimore-London, Williams and Wilkings Verlag (1983)

75. McCULLOCH J., CANHAM W., DOlOVICH J.
Skintesting for chymopapain allergy. A preliminary report. Zur Publikation eingereicht (1985)

76. McCULLOCH J.
Alternatives in Spinal Surgery.
Omnis Surgery Inc, Mar 1984.

77. McDERMOTT D.
Post-marketing surveillance review.
Royal Soc. Med. 72: 97-104 (1985)

78. MICHELASSI F., LANDA L., HILL R., LOWENSTEIN E.
Leukotriene D4: a potent coronary artery vasoconstrictor associated with impaired ventricular contraction.
Science 217: 841-843 (1982)

79. MONERET-VAUTRIN D., ANDRE A.
Immunopathologie de l'allergie alimentaire.
Masson, Paris (1983)

80. MORRIS J.
Complications of chemonucleolysis.
Presented at Spine Update 84, San Francisco, California (1984).

81. MOSS J., FAHMY N., SUNDER N., BEAVEN M.
Hormonal and hemodynamic profile of an anaphylactic reaction in man.
Circulation 63: 210-213 (1981)

82. MOSS J., ROSOW C.
Histamine release by narcotics and muscle relaxants in humans.
Anesthesiology 59: 330-339 (1983)

83. MOSS J., McDERMOTT D., THISTED R., ROISEN M.
Anaphylactic - anaphylactoid reactions in response to Chymodiactin.
Anesth. Analg. 63: 253-259 (1984)

84. MOSS J.
Anaesthesie for chemonucleolysis.
Royal Soc. Med. 72: 61-69 (1985)

85. MULDOON S., MOSS J., FREAS W., ROIZEN M.
Chemonucleolysis.
Clin. Anesthesiol. 2: 289-293 (1984)

86. NACHEMSON A.
Disc pressure measurements.
Spine 6: 93-97 (1981)

87. NAYLOR A.
The effect of diagnostic radiopaque fluids used in discography on chymopapain activity.
Spine 8: 875-879 (1983)

88. NORDBY E., LUCAS G.
A comparative analysis of lumbar disk disease treated by laminectomy or chemonucleolysis.
Clin. Orthop. 90: 119-129 (1973)

89. NORDBY E.
Chymopapain in intradiscal therapy.
J. Bone Joint. Surg. 65: 1350-1353 (1983)

90. ONOFRIO B.
Injection of chymopapain into intervertebral discs: Preliminary report on 72 patients with symptoms of disc disease.
J. Neurosurg. 42: 384-388 (1975)

91. ONOFRIO B.
Chemonucleolysis: Past and present.
Mayo Clin. Proc. 58: 207-208 (1983)

92. OWEN D.
Chemonucleolysis.
Clin. Anesthesiol. 2: 383-385 (1984)

93. PARKINSON D., SHIELDS C.
Treatment of protruded lumbar intervertebral discs with chymopapain.
J. Neurosurg. 39: 203-208 (1973)

94. PARKINSON D.
Late results of treatment of intervertebral disc disease with chymopapain.
J. Neurosurg. 59: 990-993 (1983)

95. PHILBIN D., MOSS J., AKINS C., ROSOW C., KONO K.
The use of H1 and H2 histamine blockers with high dose morphine anesthesia
Anesthesiology 55: 292-296 (1981)

96. Product license application.
Travenol, Thetford Norfolk (1979)

97. QUINNEL R., STOCKDALE H., HARMON B.
Pressure standardized lumbar discography.
Brit. J. Rad. 53: 1031-1036 (1980)

98. RAJAGOPULAN R., TINDAL S., MACNAB.
Anaphylactic reactions to chymopapain during general anesthesia: A case report.
Anesth. Analg. 53: 191-193 (1974)

99. RING J., ROTHENBERGER K., CLAUS K.
Combined Histamine H1-H2-receptor antagonist pretreatment for prophylaxis of anaphylactoid reactions due to radiographic contrast media.
J. Allergy Clin. Immunol 73: 165-166 (1984)

100. ROIZEN M., MOSS J., MULDOON S.
In: Norepinephrine : clinical aspects, hrsg. von C. Lake and M. Ziegler. Williams and Wilkins, Baltimore (1984)

101. ROGGENDORF W., BROCK M., GÖRGE H., CURIO G.
Morphologic alterations of the degenerated disc following chymopapain treatment.
J. Neurosurg. 60: 518-522 (1984)

102. ROLLAND G.
Biochimie, pharmacologie et toxicologie de la chimopapaine.
Vie Med. 2/3: 109-114 (1981)

103. SCHOEDINGER G., FORD L.
The use of chymopapain in ruptured lumbar discs.
South. Med. J. 64: 333-336 (1971)

104. SCHWETSCHENAU P., RAMIREZ A., JOHNSTON J.
Double-blind evaluation of intradiscal chymopapain for herniated lumbar disc. Early results.
J. Neurosurg. 45: 622-627 (1976)

105. SIMMONS J., STAVINOHA W., KNODEL L.
Update and review of chemonucleolysis.
Clin. Orthop. 183: 51-60 (1984)

106. SMITH L.
Enzyme dissolution of the nucleus pulposus in humans.
JAMA 187: 177-180 (1964)

107. SMITH L.
Chemonucleolysis.
Clin. Orthop. 67: 72-80 (1969)

108. SPANGFORT E.
The lumbar disc herniation.
Acta Ortoph. Scandinav. Supp. 142 (1972)

109. SPENCER W.
Chemonucleolysis under local anesthesia.
Orthopedics 6: 1617-1618 (1983)

110. STERN I.
Biochemistry of Chymopapain.
Clin. Orthop. 67: 42-46 (1969)

111. STEWART W.
Lateral diskograms and chemonucleolysis in the treatment of ruptured or deteriorated lumbar disks.
Clin. Orthop. 67: 88-92 (1969)

112. STOELTING R.
Allergic reactions during anesthesia.
In: Annual refresher course lectures, American Society of Anesthesiologists (1983)

113. SULLIVAN M.
Chemonucleolysis.
Proc. R. Soc. Med. 68: 479-485 (1975)

114. SUSSMAN B.
Inadequacies and hazards of chymopapain injection as treatment for intervertebral disc disease.
J. Neurosurg. 42: 389-396 (1975)

115. THOMAS L.
Reversible collapse of rabbit ears after intravenous papain and prevention of recovery by cortisone.
J. Exp. Med. 104: 245-252 (1956)

116. TROISIER O., AUDONNET G.
Pincement discal apres nucleolyse chimique.
Ann. Med. Phys. 25: 263-269 (1982)

117. TSAY Y., JONES R., CALENOFF E., SUN J., ARNDT L.
Chymopapain-induced hypersensitivity following chemonucleolysis.
Spine 9: 769-771 (1984)

118. TSAY Y., JONES R., CALENOFF E., SUN J., ARNDT L.
A preoperative chymopapain sensitivity test for chemonucleolysis candidates.
Spine 9: 764-768 (1984)

119. WATTS C., KNIGHTON R., ROULHAC G.
Chymopapain treatment of intervertebral disc disease.
J. Neurosurg. 42: 374-383 (1975)

120. WATTS C., HUTCHINSON G., STERN J., CLARK K.
Comparison of intervertebral disc disease treatment by chymopapain injection and open surgery.
J. Neurosurg. 42: 397-400 (1975)

121. WATTS C.
Complications of chemonucleolysis for lumbar disc disease.
Neurosurgery 1: 1-5 (1977)

122. WEITZ E.
Paraplegia following chymopapain injection: a case report.
J. Bone Joint Surg. 66: 1131-1135 (1984)

123. WILTSE L., WIDELL E., YUAN H.
Chymopapain chemonucleolysis in lumbar disk disease.
JAMA 231: 474-479 (1975)

124. WILTSE L.
Chemonucleolysis in the treatment of lumbar disc disease.
Orthop. Clin. North Am. 14: 605-622 (1983)

125. ZIERSKI J., HENSS M., TONN J.
Chymodiactin for lumbar chemonucleolysis in Germany.
Royal Soc. Med. 72: 137-153 (1985)

8. DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich mich sehr herzlich bedanken:

- bei Herrn Prof. Dr. Mario Brock für die Überlassung des Themas und für die zahlreichen Hinweise und die ausführliche konstruktive Kritik der Arbeit.

- bei dem Deutschen Akademischen Austauschdienst für die großzügige Gewährung eines Stipendiums an der Abteilung für Neurochirurgie im Klinikum Steglitz der Freien Universität Berlin.

- bei allen, die mich bei der Abfassung der Dissertationschrift unterstützt haben, insbesondere seien Frau Dr. Helgard Reddemann, Frau Dr. Sylvia Rudolph und Herr Dr. Karl-Heinz Rudolph genannt.

- bei Frau Dr. Cristina Chavantes für ihre Unterstützung.

- bei Herrn Erwin Stein für seine ständige Hilfe.

- bei der Fotoabteilung des Klinikum Steglitz und der Zentraleinrichtung für Datenverarbeitung der Freien Universität für ihre technischen Hilfeleistungen.

9. LEBENSLAUF

Am 23 Oktober 1958 wurde ich als Tochter des Ingenieurs Servando Zamorano und dessen Frau Lucia, geborene Rodriguez, in Santiago, Chile, geboren.

1960 bin ich in das Colegio Maria Montessori eingeschult worden, von dem ich 1967 auf das Mädchenliceaum Nr.5 überwechselte. Nach Absolvierung des Abiturs begann ich 1973 mit dem Medizinstudium an der Katholischen Universität in Santiago, Chile, welches ich im Januar 1980 abschloß (Preis "Arztekammer Chile 1980", für den besten Studenten dieses Jahrgangs).

Im Dezember 1983 beendigte ich meine vierjährige Facharztausbildung im Klinikum der Katholischen Universität, in Santiago, Chile mit dem Erwerb des Facharzttitels für Chirurgie-Neurochirurgie. Durch eine weitere Prüfung am derselben Universität bekam ich dem Titel "Magister in Chirurgie".

Im Januar 1984 erhielt ich für meine Fortbildung auf dem neurochirurgischen Fachgebiet ein Stipendium des Deutschen Akademische Austauschdienstes. Im Rahmen dieses Stipendiums bin ich seit April 1984 an der Neurochirurgischen Klinik des Klinikum Steglitz der Freien Universität, Berlin, tätig.